



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

**IDENTIFIKASI PIP (POTENTIALLY INAPPROPRIATE
PRESCRIPTION) DAN ADR (ADVERSE DRUG REACTION)
PADA PASIEN GERIATRI di BAGIAN/SMF RAWAT INAP
PENYAKIT DALAM RSUP. DR.M.DJAMIL PADANG**

TESIS



**SANUBARI RELA TOBAT
0821213039**

**PROGRAM STUDI FARMASI
PEMINATAN KOMUNITAS DAN KLINIS
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS PADANG
2011**

**Identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan ADR (*Adverse Drug Reaction*)
Pada Pasien Geriatri di Bagian/SMF Rawat Inap Penyakit Dalam
RSUP.DR.M.Djamil Padang.**

Oleh : Sanubari Rela Tobat, S.Farm, Apt

(Di bawah bimbingan Dr.M.Husni Muchtar,MS,DEA,Apt; dr.Rose Dinda Martini, SpPD; dan
Dra.Deswinar Darwin,Apt,SpFRS)

RINGKASAN

Efek toksik dari obat dan DRP (*Drug Related Problems*) dapat memberikan dampak negatif terhadap keselamatan pasien, terutama pasien geriatri.. Komponen DRP seperti ADR (*Adverse Drugs Reaction*), penggunaan obat tanpa indikasi, PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan kondisi medis yang tidak terobati sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dimana dilaporkan kejadiannya besar dari 25 %. Polifarmasi dan bertambahnya umur diidentifikasi merupakan dua faktor resiko utama yang menyebabkan permasalahan ini. Pasien usia lanjut memiliki resiko lebih besar mengalami ADR. Hal ini terjadi karena peningkatan frekuensi penggunaan obat, dimana diketahui bahwa pasien usia lanjut sering menderita berbagai jenis penyakit sehingga mengharuskan mereka mengonsumsi berbagai jenis obat. Terkait belum pernah dilakukannya penelitian DRP terutama PIP dan ADR terhadap pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang, maka dilakukanlah penelitian ini.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terjadi DRP terutama PIP dan ADR pada pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil.Padang. Penelitian ini dilakukan dengan studi *cross sectional* prospektif

dengan teknik pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Penelitian ini dilakukan di Bagian/SMF Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang selama 8 minggu pada bulan September – November 2010.

Identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003 dan identifikasi ADR (*Adverse Drug Reaction*) berdasarkan Algoritma Naranjo. Penyajian data berupa jumlah dan persentase disajikan secara statistika deskriptif berupa jumlah dan persentase masing-masing kejadian.

Dari penelitian ini diperoleh data tentang persentase kejadian PIP tidak tergantung diagnosa dan terapi, yaitu 24,27% (25 dari 103 pasien). Penggunaan 1 jenis obat yang tergolong PIP terjadi pada 68 % (17 dari 25 pasien). Penggunaan 2 jenis obat yang tergolong PIP terjadi pada 32% (8 dari 25 pasien). Penggunaan Amlodipin baik tunggal maupun kombinasi dengan obat lain yang juga tergolong PIP merupakan kasus terbanyak, yaitu terjadi pada 14 pasien. Diikuti oleh penggunaan alprazolam yang terjadi pada 8 pasien. Kasus ADR pada pasien yg mengalami PIP adalah 20% (5 dari 25 pasien). Kasus ADR disebabkan oleh penggunaan alprazolam, terjadi pada 2 orang pasien. Dua kasus ADR lain disebabkan oleh penggunaan amlodipin dan 1 kasus karena penggunaan sulfa ferosus.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Kejadian PIP dan ADR pada pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang serupa dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan di Negara lain.

*Allah akan meninggikan
Orang-orang yang beriman dan
Orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan
Beberapa derajat
(Alqur'an surat Mujaadilah ayat 11)*



*Terimalah karya ini...
Sebagai titik awal baktiku
Kepadamu Ayah dan Bunda tercinta.*

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

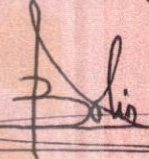
Dengan ini saya menyatakan bahwa isi Tesis yang saya tulis dengan judul :

“IDENTIFIKASI PIP (*POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIPTION*) DAN ADR (*ADVERSE DRUG REACTION*) PADA PASIEN GERIATRI di BAGIAN/SMF RAWAT INAP PENYAKIT DALAM RSUP. DR. M. DJAMIL PADANG,”

Adalah hasil kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan tidak benar, maka status kelulusan dan gelar saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, 25 April 2011

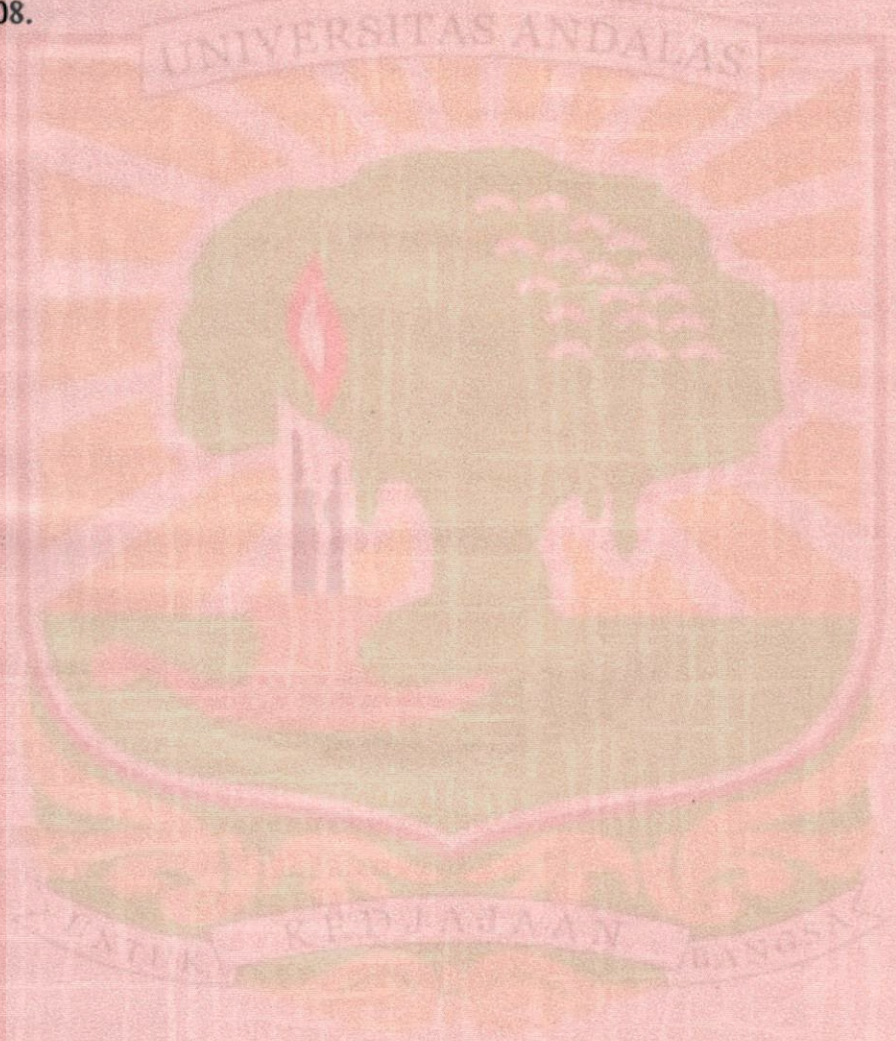
Yang membuat Pernyataan



Sanubari Relatob

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 3 Februari 1985 di Bandung, sebagai anak pertama dari ayah Yaya Rohaya dan Ibu Dra.Suhatri, MS, Apt. Penulis menamatkan SD pada tahun 1998, SLTP tahun 2000 dan SMU pada tahun 2003 di Padang. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas, Padang pada tahun 2007. Penulis menamatkan studi profesi apoteker pada Program Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang pada tahun 2008.



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan hidayah-Nya hingga penulis dapat menyusun proposal penelitian yang berjudul, **IDENTIFIKASI PIP (*POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIPTION*) DAN ADR (*ADVERSE DRUG REACTION*) PADA PASIEN GERIATRI di BAGIAN/SMF RAWAT INAP PENYAKIT DALAM RSUP. DR.M.DJAMIL PADANG** yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada Program Pascasarjana Universitas Andalas Padang.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Bapak Dr.M.husni Muchtar,MS,DEA,Apt sebagai ketua komisi pembimbing serta kepada Ibu Dr.Rose Dinda Martini, SpPD dan Dra.Deswinar Darwin, Apt,SpFRS sebagai anggota komisi pembimbing yang telah memberikan pengarahan dalam penulisan proposal penelitian ini.

Rasa hormat dan terimakasih yang tulus penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Direktur Program PascaSarjana Universitas Andalas Padang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Pendidikan Magister Farmasi komunitas dan klinik
2. Bapak Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Pendidikan Magister Farmasi komunitas dan klinik
3. Bapak Direktur Rumah Sakit Umum Pusat DR. M. Djamil Padang yang telah memberikan izin dan bantuan kepada penulis dalam melakukan penelitian.
4. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan pengalaman yang sangat berharga kepada penulis selama perkuliahan.

5. Teman-teman sejawat peserta program pendidikan Magister Farmasi Komunitas dan Klinik yang telah membantu dan memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan proposal tesis.

Ucapan terimakasih penulis persembahkan untuk orang tua dan keluarga tercinta. Semoga segala kebaikan dan ketulusan dari beliau mendapat balasan yang setimpal dari Allah SWT. Amin yaa Rabbal 'alamin.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran atas kekurangan dan ketidaksempurnaan proposal tesis ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat dikemudian hari dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat serta karunia-Nya kepada kita semua.

Padang, April 2011

Penulis

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

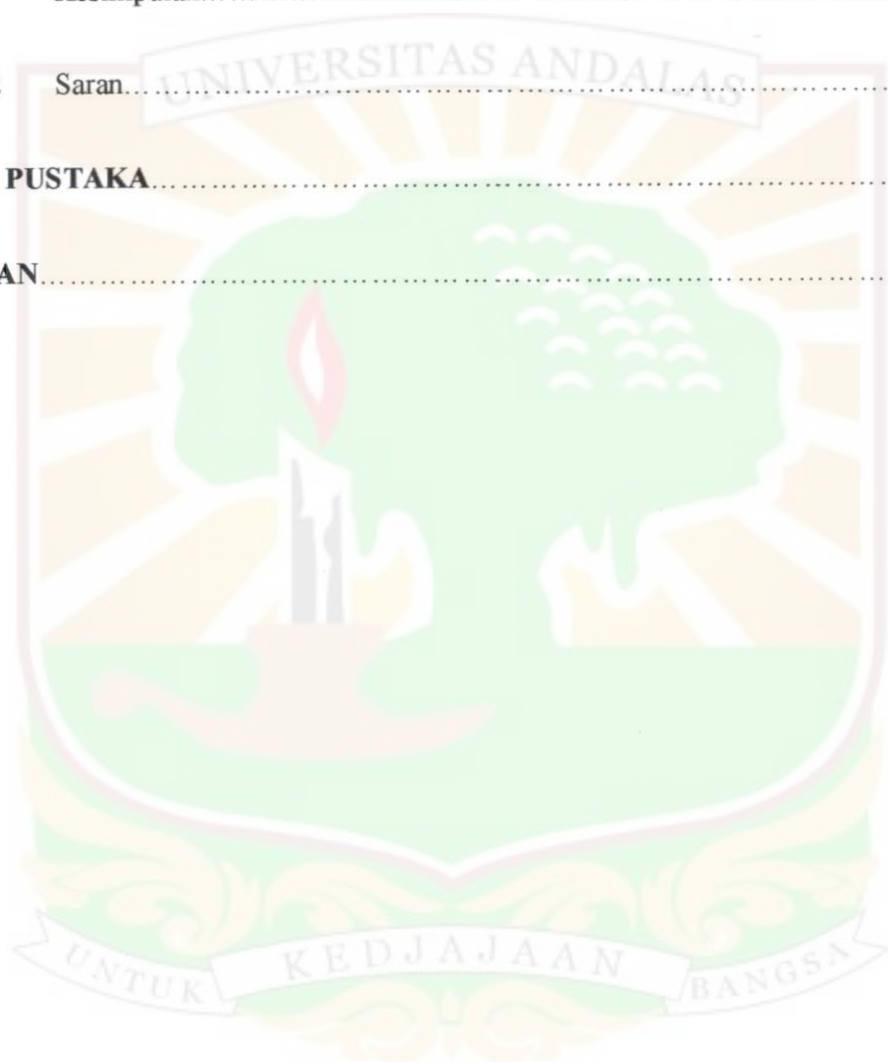
DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.5 Kerangka Teori.....	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 <i>Pharmaceutical Care</i>	11
2.1.1 Definisi <i>Pharmaceutical Care</i>	11
2.1.2 Prinsip Penerapan <i>Pharmaceutical Care</i>	12
2.1.3 Tujuan <i>Pharmaceutical Care</i>	13
2.2 <i>DRP (Drug Related Problems)</i>	13
2.2.1 Definisi <i>DRP</i>	13

2.2.2	Kategori DRP.....	14
2.2.3	Manifestasi DRP.....	16
2.2.4	PIP (<i>Potentially Inappropriate Prescription</i>).....	16
2.2.5	ADR (<i>Adverse Drug Reaction</i>).....	17
2.3	Geriatrici.....	21
2.3.1	Definisi Geriatrici.....	21
2.3.2	Distribusi Populasi Geriatrici.....	22
2.3.3	Prinsip Terapi Obat Pada Geriatrici.....	22
2.3.4	Perubahan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Pada Geriatrici.....	23
2.3.4.1	Perubahan Farmakokinetik.....	23
2.3.4.2	Perubahan Farmakodinamik.....	27
2.4	Tinjauan Farmakologi Beberapa Obat Kriteria Beer tahun 2003.....	32
BAB III. METODE PENELITIAN.....		49
3.1	Desain Penelitian.....	49
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	49
3.3	Populasi dan Sampel.....	50
3.3.1	Populasi.....	50
3.3.2	Sampel.....	50

3.3.3	Kriteria Inklusi.....	50
3.3.4	Kriteria Eksklusi.....	50
3.3.5	Variabel Penelitian.....	51
3.4	Defenisi Operasional.....	51
3.5	Protokol Penelitian.....	55
3.6	Penetapan Standar Penggunaan Obat.....	56
3.7	Kerangka Penelitian.....	57
3.8	Analisa Data dan Kesimpulan.....	58
BAB IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	59
4.1	Hasil Penelitian.....	59
4.1.1	Karakteristik Populasi.....	59
4.1.2	Profil Pengobatan.....	60
4.2	Pembahasan.....	62
4.2.1	Karakteristik Populasi.....	62
4.2.2	Kejadian PIP.....	63
4.2.3	Kejadian ADR	66
4.2.4	Limitasi Penelitian.....	68
4.2.5	Kasus ADR Terkait Penggunaan Alprazolam.....	69
4.2.6	Kasus ADR Terkait Penggunaan Amlodipin.....	79

4.2.7 Kasus ADR Terkait Penggunaan Sulfa Ferosus.....	84
4.2.8 NSAID.....	87
4.2.9 Amitriptilin.....	91
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	93
5.1 Kesimpulan.....	93
5.2 Saran.....	93
DAFTAR PUSTAKA.....	95
LAMPIRAN.....	103



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Jadwal Penelitian.....	49
2. Lembar Pengumpulan Data.....	103
3. Lembar Pelaporan <i>Adverse Drug Reaction</i>	104
4. Persentase Pasien Geriatri Berdasarkan Jenis Kelamin dan Rentang Usia...	119
5. Perbandingan Persentase PIP.....	119
6. Perbandingan Persentase PIP Berdasarkan Jumlah Obat Yang Digunakan...	120
7. Perbandingan Persentase PIP Berdasarkan Jenis Obat Yang Digunakan.....	120
7. Persentase ADR.....	130



DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Kerangka Teori.....	9
2. Kerangka Penelitian.....	57
3. Algoritma Untuk Penanganan ADR.....	107



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Lembar pengumpulan data.....	103
2. Lembar Pelaporan ADR.....	104
3. Kriteria Scumock & Thronton Untuk Menentukan Preventabilitas ADR....	106
4. Algoritma Untuk Penanganan ADR.....	107
5. Kriteria Beer Untuk Ketidaktepatan Pengobatan Yang Potensial Terjadi Pada Pasien Geriatri : Tidak Tergantung Diagnosa dan Kondisi.....	108
6. Kriteria Beer Untuk Ketidaktepatan Pengobatan Yang Potensial Terjadi Pada Pasien Geriatri : Tergantung Diagnosa dan Kondisi.....	116
7. Data Karakteristik Populasi, PIP dan ADR.....	119
8. Rekapitulasi PIP dan ADR.....	121
9. Data Skor Naranjo.....	129
10. Data Penilaian ADR.....	130

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Efek toksik dari obat dan DRP (*Drug Related Problems*) dapat memberikan dampak negatif terhadap keselamatan pasien, terutama pasien geriatri. Jika ditinjau dari segi ekonomi, hal ini dapat memperburuk sistem pelayanan kesehatan terhadap masyarakat. Istilah DRP mengacu kepada suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman pasien atau diduga akibat terapi obat sehingga potensial mengganggu keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki (Cipolle, *et al*, 1998). Komponen DRP seperti ADR (*Adverse Drugs Reaction*), penggunaan obat tanpa indikasi, PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan kondisi medis yang tidak terobati sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dimana dilaporkan kejadiannya besar dari 25 % (Steel, *et al*, 1981; Steward dan Cooper, 1994).

Telah banyak laporan terkait dengan terjadinya DRP pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Polifarmasi dan bertambahnya umur diidentifikasi merupakan dua faktor resiko utama yang menyebabkan permasalahan ini (Koh, *et al*, 2005). Semua obat-obatan dapat menghasilkan efek samping yang tidak diinginkan. Pasien usia lanjut memiliki resiko lebih besar mengalami ADR. Hal ini terjadi karena peningkatan frekuensi penggunaan obat, dimana diketahui bahwa pasien usia lanjut sering menderita berbagai jenis penyakit sehingga mengharuskan mereka mengkonsumsi berbagai jenis obat. Pasien usia lanjut juga mengalami peningkatan

sensitivitas terhadap efek obat serta adanya penyakit penyerta yang dapat meningkatkan frekuensi dan keparahan kejadian DRP terutama ADR (Wayne, *et al*, 1990; Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003). Tiga puluh persen dari pasien geriatri yang masuk rumah sakit kemungkinan disebabkan oleh DRP dan efek toksik dari obat. Permasalahan DRP khususnya kejadian ADR seperti kasus depresi, konstipasi, kejadian jatuh, imobilisasi, gangguan kesadaran dan fraktur tungkai sering terjadi pada pasien geriatri (Beers dan Ouslander, 1989; Beers, 1997).

Resiko terjadinya DRP dapat meningkat seiring dengan terjadinya perubahan fisiologis pada pasien geriatri yang akan mempengaruhi kondisi farmakokinetik dan farmakodinamik dari pasien geriatri tersebut. Farmakokinetik terkait dengan bagaimana tubuh mengabsorpsi, mentransformasi dan mengekskresikan obat. Sedangkan farmakodinamik adalah efek obat terhadap tubuh. Seiring dengan peningkatan usia, akan terjadi peningkatan waktu paruh dan kadar obat dalam bentuk aktif, dimana untuk beberapa obat, peningkatan dalam bentuk aktif ini akan menghasilkan efek yang lebih besar pada pasien usia lanjut (Lowenthal, 1990; Mangoni dan Jackson, 2003).

Peningkatan dari sensitivitas ini menyebabkan perubahan fungsi dari saluran pencernaan, hati, ginjal, komposisi tubuh dan dinamika reseptor obat. Rata-rata akan terjadi penurunan kapasitas filtrasi ginjal sekitar 0,5-1 persen setiap tahunnya setelah dekade keempat, sehingga seseorang yang berusia kurang lebih delapan puluh tahun hanya memiliki 60-80 persen fungsi ginjal jika dibanding dengan seseorang yang berumur empat puluh tahun (Kaysen dan Myers, 1985). Hal ini akan meningkatkan

resiko terkena gagal ginjal yang diinduksi oleh obat-obatan. Obat-obat tertentu memiliki resiko spesifik terhadap pasien geriatri terkait perubahan tersebut, contoh : golongan obat benzodiazepin kerja lama, efek dari obat ini akan lebih panjang pada pasien usia tua, dan dapat meningkatkan resiko kejadian jatuh pada pasien tersebut. Hal ini merupakan contoh bagaimana penggunaan obat dan peningkatan sensitivitas terhadap efek obat dapat menimbulkan resiko terjadinya cedera serius dan dapat membahayakan jiwa (Walker dan Edward, 1997).

Penggunaan obat golongan benzodiazepin meningkat karena akan terjadi peningkatan angka kejadian insomnia seiring dengan peningkatan usia (Regestein, 1984 dan Tinetti, 2003). Golongan obat lain yang juga memberi pengaruh bermakna terhadap pasien geriatri adalah NSAID (*Non Steroid Anti Inflammation Drugs*), dimana obat-obatan ini dapat menyebabkan pendarahan pada saluran pencernaan atas (Gabriel, *et al*, 1991).

Menurut urutan penyebab kematian di Amerika Serikat, DRP menduduki urutan kelima (Lazarou, *et al*, 1998). Pencegahan dan identifikasi DRP pada pasien geriatri dan populasi rentan lainnya merupakan salah satu hal prinsip dalam peningkatan kualitas pelayanan kesehatan dan keamanan pengobatan pada dekade kini. Laporan IOM (*Institute of Medicine*) baru-baru ini lebih fokus kepada penemuan solusi dari permasalahan polifarmasi, pengobatan yang tidak aman dan DRP pada pasien geriatri. Sebuah penelitian baru-baru ini juga menemukan bahwa beban ekonomi disebabkan oleh DRP jauh melampaui angka yang ditemukan oleh IOM

tentang kematian karena kesalahan medis, dimana diperkirakan merugikan Negara Amerika sejumlah 8 milyar setiap tahunnya (Kohn, *et al*, 1999).

Untuk Indonesia sendiri, menurut laporan data hasil demografi penduduk Internasional yang dikeluarkan oleh *Bureau of the Cencus USA* pada tahun 1993 dilaporkan bahwa pada tahun 1990-2025 Indonesia akan mengalami kenaikan populasi geriatri setinggi 414 %, suatu angka yang paling tinggi di dunia. Untuk wilayah Sumatera Barat sendiri, jumlah populasi geriatri menurut *Central Bereau of Statistic* yang dicatat oleh Djuhari dan Anwar pada tahun 1994, total populasi adalah 291. 930 jiwa dari seluruh populasi penduduk yaitu 3.999.622 (Martono dan Pranaka, 2009).

Jika ditinjau dari peningkatan jumlah penduduk geriatri tersebut, Indonesia harus mengawali langkah untuk melakukan program evaluasi dan pemantauan DRP secara berkala, dalam hal ini termasuk juga pasien geriatri. Hal ini perlu dilakukan agar dapat mengurangi beban ekonomi yang harus ditanggung negara ini akibat terjadinya DRP.

Beberapa kasus DRP sebenarnya dapat dicegah. Salah satu strategi penting untuk mencegah DRP adalah dengan menghindari PIP (Chang, *et al*, 2005). Terdapat banyak cara untuk mengidentifikasi PIP pada pasien geriatri, termasuk penggunaan daftar obat yang berisi obat-obat tertentu yang pemakaiannya harus dihindari (Fick, *et al*, 2003). Salah satu daftar obat tersebut adalah Kriteria Beers, yang telah digunakan di beberapa negara sebagai referensi dokter dan apoteker untuk meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien geriatri. Selama beberapa tahun,

gerontologis Beers M.H, telah berperan besar dalam penyusunan kriteria yang secara eksplisit dapat mengidentifikasi PIP (Beers, 1997 dan Koh, *et al*, 2005).

Kriteria Beers untuk mengidentifikasi PIP pada pasien geriatri ini diperoleh dari pengkajian secara mendalam dari uraian literatur dengan bibliografi dan questioner yang dievaluasi secara nasional di Amerika Serikat oleh para ahli perawatan pasien geriatri, ahli farmakologi klinis, dan psikofarmakologi menggunakan teknik Delphi yang dimodifikasi sehingga kemudian dicapai suatu konsensus. Kriteria Beers telah banyak digunakan untuk mensurvey ketepatan penggunaan obat dan mengevaluasi penelitian terkait intervensi penurunan terjadinya kasus DRP pada pasien geriatri. Kriteria ini juga diadopsi oleh *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) pada bulan Juli 1999 (Beers, 1997; Fick, *et al*, 2003; Koh, *et al*, 2005).

Kasus PIP yang terjadi pada pasien geriatri mendapat perhatian khusus karena kasus PIP dapat meningkatkan resiko terjadinya ADR. Untuk kasus ADR sendiri, apoteker pada pusat pelayanan kesehatan yang telah terorganisir harus merancang program yang komprehensif untuk melakukan pemantauan dan pelaporan ADR (ASHP, 1995). Hal ini merupakan tanggung jawab profesi dari seorang apoteker. Seorang apoteker harus melakukan monitoring ADR dan merancang program pelaporan ADR. Apoteker haruslah merancang suatu program untuk memberikan pilihan obat yang aman pada populasi pasien beresiko tinggi mengalami ADR. Seorang apoteker juga harus memberikan edukasi pada profesional kesehatan lainnya terkait dengan ADR potensial (ASHP, 1995).

Terkait belum pernah dilakukannya penelitian DRP terutama PIP dan ADR terhadap pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang, maka dilakukanlah penelitian yang lebih komprehensif terkait permasalahan ini terhadap pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang bermanfaat untuk tenaga medis dan tenaga kesehatan lainnya dalam usaha mencegah dan mengurangi terjadinya DRP terutama PIP dan ADR, sehingga akan memberikan keamanan pengobatan pada pasien geriatri yang dirawat di Bagian/SMF ini. Hal ini dapat meningkatkan mutu pelayanan kesehatan dan mengurangi beban biaya perawatan akibat terjadinya DRP, terutama PIP dan ADR.



1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terjadi DRP (*Drug Related Problems*) terutama PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan ADR (*Adverse Drug Reaction*) pada pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terjadi DRP pada pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil.Padang

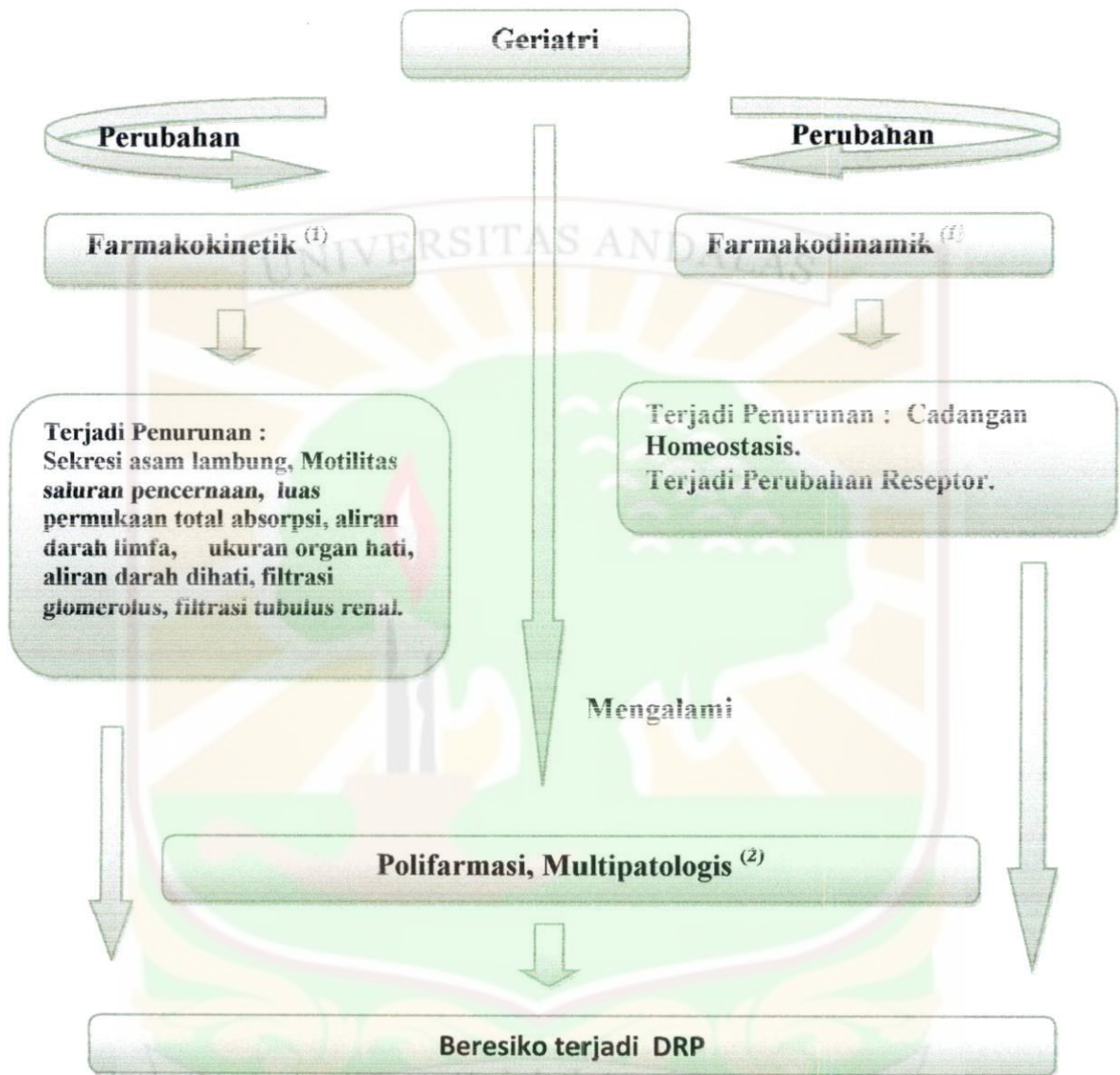
1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengidentifikasi DRP terutama PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) pada pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003.
2. Untuk mengidentifikasi DRP terutama ADR (*Adverse Drug Reaction*) pada pasien geriatri yang memperoleh PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003.

1.4 Manfaat penelitian

1. Bagi manajemen RSUP. DR. M. Djamil Padang hasil penelitian ini diharapkan :
 - a. Dapat digunakan sebagai bahan masukan, pertimbangan dan evaluasi dalam menetapkan kebijakan terkait penggunaan obat pada pasien geriatri sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan terhadap pasien.
 - b. Memberikan suatu ukuran mutu pelayanan farmasi mengenai identifikasi DRP terutama PIP dan ADR sehingga dapat mencegah dan mengantisipasi kejadiannya pada pasien yang beresiko tinggi.
 - c. Memberikan informasi pada tenaga medis dan professional kesehatan lainnya tentang DRP terutama PIP dan ADR dan meningkatkan kewaspadaan bersama berkenaan dengan permasalahan tersebut.
2. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian khususnya dalam bidang farmasi klinik.
3. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan dan bahan pembandingan untuk penelitian selanjutnya khususnya pasien geriatri.
4. Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman lapangan tentang pelaporan DRP terutama PIP dan ADR

1.5 Kerangka Teori



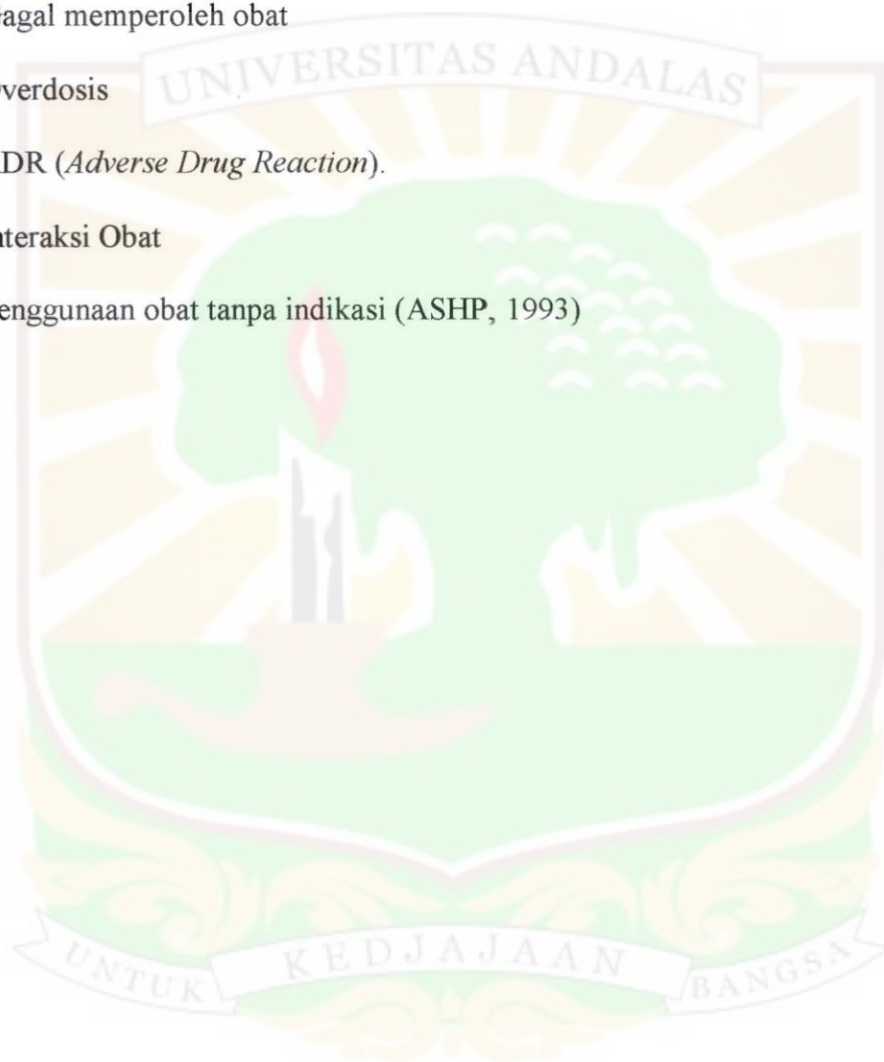
Pustaka : (1). Walker dan Edward, 1997; (2) Koh, *et al*, 2005.

Keterangan Gambar:

Pasien geriatri mengalami perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik. Pasien geriatri umumnya mengalami polifarmasi dan multipatologis. Terkait dengan perubahan tersebut, pasien geriatri beresiko tinggi mengalami DRP (*Drug Related Problem*).

DRP diantaranya adalah :

1. Indikasi yang tidak terobati
2. PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*).
3. Dosis sub-terapi
4. Gagal memperoleh obat
5. Overdosis
6. ADR (*Adverse Drug Reaction*).
7. Interaksi Obat
8. Penggunaan obat tanpa indikasi (ASHP, 1993)



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Pharmaceutical Care*

2.1.1 Defenisi *Pharmaceutical Care*

Pharmaceutical Care adalah penyediaan pelayanan farmasi secara langsung dan bertanggung jawab terkait dengan terapi obat untuk mencapai hasil terapi yang diinginkan guna meningkatkan kualitas hidup pasien (ASHP, 1995).

Pharmaceutical Care terkait dengan proses kerjasama antara apoteker dengan pasien dan professional dibidang kesehatan lainnya untuk merancang, menerapkan dan memonitor rencana terapi yang bertujuan untuk memperoleh hasil terapi yang sesuai untuk kepentingan pasien. Hal ini terkait dengan tiga fungsi utama, antara lain :

1. Mengidentifikasi DRP yang potensial dan aktual.
2. Menyelesaikan permasalahan DRP.
3. Mencegah terjadinya DRP yang potensial (ASHP, 1995)

Pharmaceutical Care merupakan elemen yang penting dari pelayanan kesehatan dan harus terintegrasi dengan elemen lain. *Pharmaceutical Care* memberikan manfaat langsung terhadap pasien dan seorang apoteker

bertanggung jawab langsung terhadap peningkatan kualitas dari pelayanan kesehatan tersebut. (ASHP, 1995)

2.1.2 Prinsip Penerapan *Pharmaceutical Care*

Pharmaceutical Care berfokus kepada kepentingan pasien. Tujuan dari praktek kefarmasian ini dapat dicapai dengan berperannya seorang apoteker secara aktif dalam hal penanganan kesehatan seorang pasien. Seorang apoteker harus bekerja secara selaras dengan pasien dan petugas kesehatan lainnya untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan untuk mencegah terjadinya penyakit dan untuk menetapkan, memonitor, merancang serta memodifikasi regimen terapi yang aman dan efektif. Untuk mencapai hal tersebut harus diterapkan prinsip asuhan kefarmasian, antara lain :

1. Terbina dan terpeliharanya hubungan professional antara pasien dan apoteker.
2. Informasi catatan medis pasien harus dapat dikumpulkan, disusun, disimpan dan dipelihara.
3. Informasi catatan medis pasien harus dievaluasi dan rencana terapi obat dapat disusun bersama dengan pasien.
4. Seorang apoteker harus dapat memastikan bahwa pasien memiliki semua informasi dan pengetahuan yang dibutuhkan untuk menjalankan rencana terapi obat yang akan dijalankan.

5. Seorang apoteker harus mengkaji ulang, memantau dan memodifikasi rencana terapi sesuai dengan yang diperlukan bersama dengan pasiennya dan tim tenaga medis lainnya (APhA, 1995).

2.1.3 Tujuan *Pharmaceutical Care*

Tujuan dari *Pharmaceutical Care* adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan jalan pencapaian target terapi yang sesuai. Target terapi tersebut antara lain :

1. Menyembuhkan penyakit pasien.
2. Mengurangi gejala penyakit pasien.
3. Memperlambat proses penyakit pasien.
4. Mencegah gejala atau penyakit pasien (ASHP, 1993)

2.2 *DRP (Drug Related Problems)*

2.2.1 Defenisi *DRP (Drug Related Problems)*

DRP didefenisikan sebagai kejadian atau keadaan yang terkait dengan pengobatan pada pasien yang secara aktual atau potensial mempengaruhi pencapaian hasil yang optimal (Hepler dan Strand, 1990; Cipolle, *et al*, 1998).

Selain istilah *DRP* terdapat juga istilah lain yang juga memiliki ruang lingkup yang kurang lebih sama, yaitu *Medication Related Problems* (ASHP, 1993) dan *Drug Therapy Problems* (Tomecho, *et al*, 1995).

2.2.2 Kategori *Drug Related Problems*

Adapun kategori DRP antara lain :

1. Indikasi yang tidak terobati
2. PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*).
3. Dosis sub-terapi
4. Gagal memperoleh obat
5. Overdosis
6. ADR (*Adverse Drug Reaction*).
7. Interaksi obat
8. Penggunaan obat tanpa indikasi (ASHP, 1993).

Keterangan :

1. Indikasi yang tidak terobati

Pasien mengalami permasalahan medis yang membutuhkan terapi medis (indikasi untuk penggunaan obat) namun pasien tidak memperoleh pengobatan untuk indikasi tersebut (ASHP, 1995).

2. PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*)

Pasien mempunyai indikasi untuk penggunaan obat namun memperoleh pengobatan yang salah. (ASHP, 1995).

3. Dosis sub-terapi

Pasien mengalami permasalahan medis yang diobati dengan dosis obat yang terlalu rendah dari seharusnya (ASHP, 1995).

4. Gagal memperoleh obat

Pasien mengalami permasalahan medis yang diakibatkan oleh kegagalan pasien memperoleh obat karena alasan sediaan farmasi, psikologis, sosiologis atau ekonomis (ASHP, 1995).

5. Overdosis

Pasien mengalami permasalahan medis yang diobati dengan dosis obat terlalu besar dari seharusnya / toksisitas (ASHP, 1995).

6. ADR (*Adverse Drug Reaction*).

Menurut WHO tahun 2002, *Adverse Drug Reactions* adalah respon dari obat yang berbahaya dan tidak diinginkan, dan terjadi pada dosis normal pada manusia. Deskripsi terpentingnya lebih tertuju pada respon pasien dan modifikasi fungsi fisiologi, dimana faktor individual berperan penting.

7. Interaksi obat

Pasien mengalami permasalahan medis yang diakibatkan oleh interaksi obat-obat, obat-makanan atau obat-uji laboratorium, intoleransi obat, idiosinkrasi obat, alergi obat, reaksi pseudoalergik / anafilaktoid (ASHP, 1994; Vervloet dan Durham, 1998).

8. Penggunaan obat tanpa indikasi

Pasien menggunakan obat tanpa indikasi medis yang valid (ASHP, 1993).

2.2.3 Manifestasi *Drug Related Problems*

Manifestasi DRP dapat saja bersifat aktual maupun potensial. Perbedaan antara keduanya adalah penting, namun dalam prakteknya belum terlihat jelas. Perbedaan antara keduanya terlihat dari definisi berikut :

- DRP aktual

Merupakan permasalahan DRP yang telah terjadi sehingga seorang apoteker berkewajiban untuk menyelesaikan permasalahan ini.

- DRP potensial

Merupakan permasalahan DRP yang kemungkinan besar akan terjadi. Seorang pasien beresiko besar akan mengalami DRP jika seorang apoteker tidak melakukan intervensi terhadap permasalahan ini (Rovers, *et al*, 2003).

2.2.4 PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*)

Permasalahan PIP terkait dengan pasien yang mempunyai indikasi untuk penggunaan obat namun memperoleh pengobatan yang salah. Untuk pasien geriatri sendiri, terdapat banyak cara untuk mengidentifikasi PIP, termasuk salah satunya adalah penggunaan daftar obat yang berisi obat-obat tertentu yang pemakaiannya harus dihindari oleh pasien usia lanjut (Fick, *et al*, 2003). Kriteria Beers digunakan oleh banyak negara sebagai referensi dokter dan apoteker untuk meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien geriatri. Selama beberapa tahun, gerontologis Beers M.H, telah

berperan besar dalam penyusunan kriteria yang secara eksplisit dapat mengidentifikasi PIP pada pasien geriatri (Beers, 1997 dan Koh, *et al*, 2005).

Kriteria Beers ini diperoleh dari pengkajian secara mendalam dari uraian literatur dengan bibliografi dan questioner yang dievaluasi secara nasional di Amerika Serikat oleh para ahli perawatan pasien geriatri, ahli farmakologi klinis dan psikofarmakologi menggunakan teknik delphi yang dimodifikasi sehingga kemudian dicapai suatu konsensus. Kriteria Beers telah banyak digunakan untuk mensurvey ketepatan penggunaan obat dan mengevaluasi penelitian terkait intervensi penurunan terjadinya kasus DRP pada pasien geriatri. Kriteria ini juga diadopsi oleh Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) pada bulan Juli 1999 (Beers, 1997; Fick, *et al*, 2003; Koh, *et al*, 2005). Kriteria Beer dapat dilihat pada lampiran 5 dan lampiran 6.

2.2.5 ADR (*Adverse Drug Reactions*)

Menurut WHO pada tahun 1975, ADR adalah respon dari obat yang berbahaya dan tidak diinginkan, dan terjadi pada dosis normal pada manusia untuk pencegahan, diagnosa, atau terapi suatu penyakit atau modifikasi fungsi fisiologis.

Klasifikasi ADR Secara Garis Besar :

1. Reaksi tipe A: merupakan reaksi normal dan tambahan, tetapi tidak diinginkan, dimana reaksi ini timbul dari efek sekunder farmakologi dari obat. Reaksi tipe A ini biasanya terkait dosis (*dose-dependent*), dan dapat diprediksi serta diakui sebelum produk dipasarkan.

Contohnya : efek antikolinergik pada antihistamin dan antidepresan trisiklik

2. Reaksi tipe B: merupakan reaksi yang tidak berhubungan dengan efek farmakologi yang diketahui dari senyawa obat. Reaksi biasanya disebabkan oleh mekanisme imunologi dan farmakogenetik. Reaksi tipe B ini terutama tidak berhubungan dengan dosis, dan rata-rata perbandingan kejadian dapat menyebabkan penyakit serius dan kematian (Inman, 1986; Rawlins dan Thompson, 1991; Royer, 1997; Meyboom, *et al*, 1997; Vervloet dan Durham, 1998; Lee A, *et al*, 2002).

Dari segi praktis klinis ADR dapat diklasifikasikan untuk memudahkan dalam mengetahui terjadinya ADR pada penggunaan obat dalam praktek sehari-hari, salah satu klasifikasi yang dapat digunakan adalah :

1. Reaksi yang dapat timbul pada setiap orang :
 - a. Overdosis obat : efek farmakologis toksik yang timbul pada pemberian obat akibat kelebihan dosis ataupun karena gangguan ekskresi obat.

- b. Efek samping obat : efek farmakologis yang tidak diinginkan yang timbul pada dosis terekomendasi.
 - c. Interaksi obat : aksi farmakologis obat pada efektivitas maupun toksisitas obat yang lain.
2. Reaksi yang hanya timbul pada orang yang suseptibel :
- a. Intoleransi obat : ambang batas yang rendah pada aksi farmakologis normal dari obat.
 - b. Idiosinkrasi obat : respon abnormal dari obat yang berbeda dari efek farmakologisnya. Hal ini timbul pada pasien yang suseptibel dan kejadian bisa / tidak bisa diperkirakan. Terjadi karena metabolisme obat ataupun defisiensi enzim.
 - c. Hipersensitivitas: manifestasi reaksi alergi dari ADR yang melibatkan sistem imun.
 - d. Reaksi pseudoalergik/anafilaktoid : reaksi yang secara klinis mirip dengan reaksi alergi tanpa peranan imunologis / tidak diperantarai IgE (Vervloet dan Durham, 1998).

Onset timbulnya gejala ADR terkait reaksi hipersensitivitas :

- *Immediate* (segera)

Gejala timbul dalam kurun waktu beberapa detik hingga 6 jam dari paparan, gejala klinis yang dapat timbul adalah anafilaksis, urtikaria, angiodem dan bronkospasme.

- *Accelerated* (dipercepat)

Gejala timbul antara 6 hingga 72 jam setelah paparan. Gejala yang mungkin didapatkan antara lain urtikaria dan asma.

- *Delayed* (tertunda)

Gejala timbul lebih dari 72 jam setelah paparan. Gejala yang mungkin didapatkan antara lain sindrom mukokutan (rash, dermatitis eksfoliatif) atau tipe hematologis (anemia, trombositopenia, neutropenia (Vervloet dan Durham, 1998).

Tingkat Keparahan ADR :

- *Minor* (rendah)

Tidak diperlukan *antidote* (obat penawar racun), terapi atau perpanjangan masa perawatan di RS.

- *Moderate* (menengah)

Memerlukan perubahan terapi obat, perawatan khusus, atau perpanjangan masa perawatan di RS sekurang-kurangnya satu hari.

- *Severe* (parah)

Potensial mengancam keselamatan jiwa, menyebabkan kerusakan permanen atau memerlukan perawatan medis secara intensif.

- *Lethal* (menyebabkan kematian)

Secara langsung atau tidak langsung berkontribusi menyebabkan kematian pasien (Parker, 1975; Case B dan Oszko, 1991; ASHP, 1995).

Algoritma Naranjo

Penilaian faktor penyebab terjadinya ADR masih sangat terbatas. Beberapa penelitian sudah dilakukan untuk menyusun penilaian yang tepat terhadap ADR, diantaranya adalah Algoritma Naranjo, 1981 yang bertujuan menilai penyebab dari ADR dan Kriteria Shumock dan Thornton, 1992 untuk menilai preventabilitas ADR. (Lee, *et al*, 2002). Kedua kriteria ini dapat dilihat pada lampiran 2 dan lampiran 3.

Untuk penatalaksanaan ADR sendiri, sekarang ini hanya sedikit alat yang dapat membantu evaluasi dan penatalaksanaan pasien dengan reaksi akibat obat. Alat tersebut belum ada karena keterbatasan pengetahuan mengenai patofisiologi dan faktor predisposisi timbulnya kebanyakan reaksi tersebut. Meski dengan segala keterbatasan pasien harus dapat ditangani. Pendekatan terhadap pasien alergi obat harus secara metodologis (Gruchalla, 2000 dan Naisbitt, *et al*, 2003). Algoritma untuk penanganan ADR dapat dilihat pada lampiran 4.

2.3. Geriatri

2.3.1 Defenisi Geriatri

Geriatri berasal dari kata *geros* yang artinya usia lanjut dan *iatreia* adalah merawat/merumat, istilah ini pertama kali digunakan oleh Ignas Leo Vasher, seorang dokter asal Amerika pada tahun 1909. Ilmu geriatri berkembang pada tahun 1935 di Inggris, yang dipelopori oleh seorang dokter

wanita bernama Marjorie Warren dari West-Middlessex Hospital (Martono dan Pranaka, 2009)

Mengenai batasan umur pasien geriatri, Negara maju di Eropa dan Amerika menganggap batasan umur geriatri adalah 65 tahun, dengan pertimbangan bahwa pada usia tersebut seseorang akan pensiun, tetapi akhir-akhir ini telah dicapai consensus oleh WHO tahun 1989 bahwa batas umur geriatri adalah 60 tahun. (Martono dan Pranaka, 2009).

2.3.2 Distribusi Populasi Geriatri

Menurut laporan data hasil demografi penduduk Internasional yang dikeluarkan oleh *Bureau of the Cencus USA* (1993) dilaporkan bahwa pada tahun 1990-2025 Indonesia akan mengalami kenaikan populasi geriatri setinggi 414 %, suatu angka yang paling tinggi di dunia.

Untuk wilayah Sumatera Barat sendiri, jumlah populasi geriatri menurut *Central Bereau of Statistic* yang dicatat oleh Djuhari dan Anwar 1994, total populasi adalah 291. 930 jiwa dari seluruh populasi penduduk yaitu 3.999.622 (Martono dan Pranaka, 2009).

2.3.3 Prinsip Terapi Obat Pada Geriatri

Adapun beberapa prinsip terapi pada pasien geriatri yang harus diterapkan menurut Walker dan Edwards, 1997 antara lain:

1. Hindari terapi obat yang tidak diperlukan.

2. Tujuan pengobatan bertumpu kepada peningkatan kualitas hidup pasien.
3. Mengobati penyebab bukan gejala penyakit.
4. Mempelajari sejarah pengobatan pada pasien.
5. Mempelajari penyakit dengan gejala yang sama.
6. Memilih pengobatan yang aman.
7. Melakukan titrasi dosis.
8. Memilih sediaan yang tepat.
9. Memilih kemasan yang tepat.
10. Melakukan pencatatan rekam medis secara tepat.

2.3.4 Perubahan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Pada Geriatri

2.3.4.1 Perubahan Farmakokinetik

Peningkatan usia dapat menghasilkan perubahan fisiologis diantaranya:

1. Berkurangnya sekresi asam lambung.
2. Menurunnya motilitas saluran pencernaan.
3. Menurunnya total luas permukaan absorpsi.
4. Menurunnya aliran darah limfa.
5. Menurunkan ukuran organ hati.
6. Menurunkan aliran darah hati.
7. Menurunnya filtrasi glomerulus.
8. Menurunnya fungsi tubulus ginjal (Walker dan Edwards, 1997)

Perubahan fisiologis ini dapat mempengaruhi absorpsi, metabolisme lintas pertama, ikatan protein, distribusi dan eliminasi dari obat. Bagaimana perubahan ini terjadi akan dijelaskan lebih lanjut sebagai berikut :

1. Absorpsi

Pada pasien geriatri akan terjadi penundaan pengosongan isi lambung, penurunan produksi asam lambung dan aliran darah limfa. Perubahan ini tidak secara signifikan dapat mempengaruhi sebagian besar obat-obatan, namun beberapa obat akan mengalami penurunan laju absorpsi, seperti : digoxin.

2. Metabolisme lintas pertama

Setelah mengalami proses absorpsi, obat akan berpindah melalui vena porta menuju hati, dimana sebagian besar zat larut lemak dimetabolisme secara bermakna (lebih dari 90-95%). Hal ini dapat mengakibatkan penurunan yang bermakna dari bioavailabilitas sistemik obat. Diketahui bahwa sedikit saja terjadi penurunan dari metabolisme lintas pertama dapat mengakibatkan peningkatan yang bermakna bioavailabilitas obat larut lemak ini.

Terjadinya gangguan metabolisme lintas pertama dapat ditemukan pada pasien geriatri, terutama untuk beberapa obat, diantaranya : chlormethiazol, labetalol, nifedipin, propranolol dan verapamil. Efek klinis dari beberapa obat ini (contoh : efek hipotensi dari nifedipin) dapat meningkat secara bermakna. Pada pasien geriatri yang dirawat di rumah

sakit, misalnya seperti pasien yang menderita penyakit kronis penurunan eliminasi pre-sistemik dapat terlihat dengan lebih jelas.

3. Distribusi

Pada pasien geriatri akan terjadi perubahan yang akan mempengaruhi distribusi obat antara lain :

- Berkurangnya luas permukaan tubuh.
- Berkurangnya jumlah total kandungan air dari tubuh.
- Meningkatnya lemak tubuh total.
- Menurunnya serum albumin.
- Tidak berubah atau terjadi sedikit peningkatan dari alfa-glikoprotein asam.

Peningkatan lemak total tubuh pada geriatri menyebabkan peningkatan volume distribusi dari senyawa larut lemak seperti chlormethiazol, diazepam, desmethyl-diazepam dan tiopenton. Sebaliknya, penurunan volume distribusi obat larut air seperti simetidin dan digoxin.

Obat yang bersifat asam akan cenderung terikat pada plasma albumin, sedangkan obat yang bersifat basa akan terikat pada alfa-glikoprotein asam. Kadar albumin plasma akan menurun seiring dengan peningkatan usia, sehingga fraksi bebas dari obat yang bersifat asam seperti simetidin, furosemid dan warfarin akan meningkat. Kadar alfa-glikoprotein asam tetap tidak berubah atau hanya sedikit sekali terjadi peningkatan seiring

dengan bertambahnya usia, dan hal ini dapat menyebabkan penurunan kecil dari fraksi bebas obat bersifat basa seperti lignokain.

Perubahan distribusi terkait dengan usia dan ikatan protein kemungkinan akan secara signifikan mempengaruhi pemberian obat pada fase akut, karena pada keadaan normal konsentrasi plasma dari obat terutama ditentukan oleh kliren obat bebas oleh hati dan ginjal dibanding dengan volume distribusi atau ikatan protein.

4. Klirens Ginjal

Meskipun terdapat keragaman antar individu terkait dengan fungsi ginjal pasien geriatri, namun secara umum laju filtrasi glomerulus akan menurun, sebagaimana juga aliran plasma ginjal serta fungsi tubulus ginjal. Karena keragaman yang signifikan dari fungsi ginjal pasien geriatri, dosis dari obat yang dieksresikan secara bermakna oleh ginjal harus disesuaikan dan harus diberikan khusus tiap individu. Penurunan dosis obat dengan indeks terapi sempit seperti digoxin dan aminoglikosida adalah perlu untuk dilakukan, sebaliknya penyesuaian dosis obat dengan indeks terapi luas seperti penicillin tidak perlu untuk dilakukan.

Karena sebagian besar obat dieksresikan melalui ginjal dan tanda praktis dari fungsi ginjal dapat dilihat dari klirens kreatinin, yang dapat menentukan penyesuaian dosis pada pasien yang mengalami gangguan ginjal.

Persamaan yang dapat dipakai untuk menentukan klirens kreatinin adalah persamaan Cockcroft & Gault. Versi yang telah dimodifikasi sesuai dengan unit SI (standar International) dapat terlihat sebagai mana berikut :

$$\text{Kreatinin Klirens (ml/mnt)} = \frac{F \times (140 - \text{umur (tahun)}) \times \text{Berat badan (kg)}}{72 \times \text{Kreatinin serum (}\mu\text{mol/L)}}$$

Dimana F = 1.04 (wanita) dan 1,23 (pria).

5. Klirens Hepatik

Ekstraksi hepatic tergantung kepada ukuran organ hati, *uptake* ke hepatosit dan afinitas serta aktivitas enzim hati. Ukuran organ hati akan berkurang seiring dengan peningkatan usia dan akan terjadi penurunan masa organ hati antara 20-40% pada dekade ketiga dan dekade kesepuluh. Aliran darah hepatic akan turun setara dengan penurunan ukuran organ hati.

Gangguan klirens obat yang eliminasinya terjadi di hati dapat terjadi pada geriatri. Perubahan morfologis merupakan penyebab utama dari berkurangnya eliminasi obat jenis ini, dibandingkan karena terjadinya gangguan aktivitas enzimatis. (Walker dan Edwards, 1997)

2.3.4.2 Perubahan Farmakodinamik

Perubahan pada tingkat molekul dan sel yang terjadi seiring dengan peningkatan usia dapat mempengaruhi respon obat terhadap pasien geriatri. Namun masih terdapat sedikit sekali informasi terkait dengan hal ini.

Perubahan farmakodinamik pada geriatri secara garis besar dibagi menjadi dua bagian :

1. Terjadinya penurunan keseimbangan hemostatik.
2. Terjadinya perubahan reseptor spesifik obat.

Keterangan :

1. Terjadinya penurunan keseimbangan hemostatik

Hal ini terkait dengan beberapa perubahan yang terjadi pada geriatri antara lain :

a. Respon sirkulasi orthostatik.

Pada subjek geriatri normal, terjadi kegagalan refleksi takikardia yang dapat terjadi pada pasien usia muda, dimana refleksi ini adalah penting sebagai respon dari terjadinya vasodilatasi. Obat antihipertensi, obat penghambat reseptor alfa (seperti : antidepressan trisiklik, fenonotiazin, dan butirofenon), obat-obat penekan saraf simpatis dari system saraf pusat (contoh : barbiturat, benzodiazepin, antihistamin, dan morfin) dan obat antiparkinson (contoh : levodopa dan bromokriptin) lebih besar akan berefek hipotensi pada pasien geriatri.

b. Kontrol Postural

Stabilitas postural secara normal dapat dicapai melalui refleks statis yang melibatkan kontraksi tetap dari refleks otot yang dinamis, jangka pendek, dan melibatkan gerakan koreksi. Seiring dengan peningkatan umur,

frekuensi dan luas dari gerakan koreksi meningkat. Reduksi terkait usia pada reseptor dopamine (D₂) pada striatum diduga sebagai faktor penyebab terjadinya hal tersebut. Obat yang dapat meningkatkan gelombang postural seperti hipnotik dan tranquilizer telah terbukti terkait dengan seringnya terjadi kejadian jatuh pada geriatri.

c. Thermoregulasi

Terjadi peningkatan gangguan dari mekanisme termoregulasi pada geriatri, walaupun hal ini tidak berlaku umum. Hipotermia dapat terjadi pada pasien geriatri yang mengkonsumsi obat yang berefek sedasi, gangguan kesadaran subjektif terkait temperatur, penurunan mobilitas dan aktivitas otot dan vasodilatasi. Umumnya obat-obat seperti fenotiazon, benzodiazepin, antidepresan trisiklik, opioid, dan alkohol merupakan penyebab dari terjadinya gangguan tersebut.

d. Fungsi Kognitif

Peningkatan usia akan menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan neurokimia pada sistem saraf pusat. Transmisi kolinergik terkait dengan fungsi kognitif normal. Pada pasien geriatri, aktivitas dari asetil kolin transferase, suatu enzim penanda untuk asetil kolin, berkurang pada beberapa area korteks dan sistem limbik. Beberapa obat dapat menyebabkan kebingungan pada pasien geriatri. Beberapa contoh obat yang dapat menyebabkan kebingungan pada pasien geriatri diantaranya : antikolinergik, antagonis H₂ dan penghambat beta adrenoreseptor. Terkait

dengan terjadinya penurunan motilitas saluran pencernaan seiring dengan peningkatan usia, antidepresan trisiklik lebih sering menyebabkan gangguan kognitif pada pasien geriatri.

e. Fungsi otot viseral

Konstipasi merupakan permasalahan yang umum terjadi pada pasien geriatri sebagai akibat dari terjadinya penurunan motilitas saluran pencernaan. Beberapa obat yang sering menyebabkan konstipasi pada pasien geriatri adalah antidepresan tri siklik, obat antikolinergik, dan antihistamin. Obat antikolinergik dapat juga menyebabkan retensi urin pada pasien geriatri pria, terutama mereka yang mengalami hipertrofi prostat. Namun gangguan kandung kemih umum terjadi pada pasien geriatri wanita dibandingkan pria.

2. Terjadinya perubahan reseptor spesifik obat

Sebagian besar obat-obatan menghasilkan efek dengan jalan menduduki reseptor spesifik. Respon dari obat-obatan jenis ini dapat dipengaruhi oleh jumlah/densitas dari reseptor, afinitas dari reseptor, hubungan post-reseptor sel yang dapat menyebabkan gangguan aktivasi enzim dan penguatan sinyal atau perubahan respon dari jaringan target itu sendiri.

Beberapa golongan obat yang terpengaruh oleh perubahan tersebut antara lain :

a. Adrenoreseptor Alfa

Respon reseptor adrenoreseptor alfa-2 tampak berkurang seiring dengan peningkatan usia, namun sepertinya reseptor alfa-1 tidak terpengaruh.

b. Adrenoreseptor Beta

Reseptor beta mengalami penurunan seiring dengan peningkatan usia. Telah diketahui tentang respon kronotropik terhadap infus isoprenalin mengalami penurunan pada pasien geriatri. Terapi propanolol pada pasien geriatri menghasilkan efek penghambatan pada adrenoreseptor beta yang lebih kecil jika dibandingkan dengan efek pada pasien usia muda.

c. Sistem reseptor kolinergik

Sedikit sekali informasi yang diperoleh tentang efek dari peningkatan usia terhadap mekanisme kolinergik. Atropin menghasilkan efek takikardia yang lebih kecil pada pasien geriatri dibandingkan dengan pasien usia muda.

d. Benzodiazepin

Pasien geriatri lebih sensitif terhadap benzodiazepin jika dibandingkan dengan pasien usia muda.

e. Warfarin

Pasien geriatri lebih sensitif terhadap warfarin. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perubahan terkait peningkatan usia dan karena perubahan farmakodinamik. Mekanisme yang pasti dari terjadinya perubahan ini belum diketahui.

f. Digoxin

Pasien usia tua sepertinya lebih sensitif terkena efek merugikan dari digoxin, namun tidak terhadap efek jantung (Roger dan Clive Edwards, 1997).

2.4 Tinjauan Farmakologi Beberapa Obat Kriteria Beer

Kriteria Beer terdiri dari daftar obat yang berisi obat-obat tertentu yang pemakaiannya harus dihindari (Fick Donna M, *et al*, 2003). Kriteria Beers telah digunakan di beberapa negara sebagai referensi dokter dan apoteker untuk meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien geriatri. Selama beberapa tahun, gerontologis Beers M.H, telah berperan besar dalam penyusunan kriteria yang secara eksplisit dapat mengidentifikasi PIP (Beers, 1997 dan Yvone, *et al*, 2005).

Kriteria Beer ini diperoleh dari pengkajian secara mendalam dari uraian literatur dengan bibliografi dan questioner yang dievaluasi secara nasional di Amerika Serikat oleh para ahli perawatan pasien geriatri, ahli farmakologi klinis, dan psikofarmakologi menggunakan

teknik Delphi yang dimodifikasi sehingga kemudian dicapai suatu konsensus. Kriteria Beers telah banyak digunakan untuk mensurvey ketepatan penggunaan obat dan mengevaluasi penelitian terkait intervensi penurunan terjadinya kasus DRP pada pasien geriatri. Kriteria ini juga diadopsi oleh *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) pada bulan Juli 1999 (Fick, *et al*, 2003; Beers, *et al*, 1997; Koh, *et al*, 2005).

Tinjauan Farmakologi Beberapa Obat yang termasuk dalam Kriteria Beer yang digunakan oleh pasien geriatri yang dirawat di Bagian / SMF Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang antara lain :

1. Benzodiazepin

Benzodiazepin merupakan golongan obat psikoaktif atau dikenal juga dengan sebutan psikotropik. Golongan obat psikotropik merupakan senyawa kimia yang dapat melintasi sawar darah otak dan efek utamanya adalah terhadap sistem saraf pusat, Obat ini dapat mempengaruhi fungsi otak, menyebabkan perubahan persepsi, *mood*, kesadaran, kognitif dan tingkah laku, yang dapat menyebabkan ketergantungan fisik.

Struktur kimia

Benzodiazepin merupakan gabungan dari cincin benzen dan cincin diazepin.

Tinjauan Farmakodinamik

Benzodiazepin meningkatkan efek neurotransmitter (senyawa alami otak) GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*) yang berfungsi menurunkan rangsangan terhadap neuron. Penurunan komunikasi antar neuron ini yang menimbulkan efek menenangkan terhadap berbagai fungsi di otak, yang kemudian dapat menghasilkan efek sedatif, hipnotik (menginduksi tidur), ansiolitik (anti-ansietas), spasmus otot dan pengobatan sebelum tindakan pada gigi. Benzodiazepin dikategorikan menjadi 3 golongan, berdasarkan lama kerjanya :

- *Short Acting* (kerja pendek)
- *Intermediate Acting* (kerja menengah)
- *Long Acting* (kerja panjang)

Benzodiazepin kerja pendek dan menengah lebih dipilih untuk pengobatan insomnia, sedangkan benzodiazepin kerja panjang lebih dipilih untuk pengobatan ansietas.

Tinjauan Farmakokinetik

Beberapa benzodiazepin dimetabolisme menjadi metabolik aktif seperti desmetil diazepam yang memiliki $t_{1/2}$ 36-200 jam.

Rata-rata $t_{1/2}$ benzodiazepin antara lain:

- Benzodiazepin kerja pendek : 1-12 jam
- Benzodiazepin kerja menengah : 12-40 jam

- Benzodiazepin kerja panjang : 40-250 jam

Interaksi

Benzodiazepin secara garis besar dapat dibagi menjadi 2 kelompok; kelompok terbesar adalah benzodiazepin yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom CYP450; sehingga banyak obat yang juga dimetabolisme oleh enzim ini dapat berinteraksi dengan benzodiazepin. Obat-obat tersebut antara lain : kontrasepsi, antibiotik rifampisin, antikonvulsi karbamazepin dan fenitoin dapat mempercepat eliminasi benzodiazepin dan menurunkan efeknya. Mengonsumsi benzodiazepin bersama dengan alkohol, opioid dan depresan sistem saraf pusat lainnya dapat mempotensiasi efeknya dan akan meningkatkan sedasi/depresi pernafasan dan jantung.

Beberapa contoh obat depresan sistem saraf pusat antara lain :

- Antidepresan
- Antihistamin sedatif
- Antipsikosa
- Anastesi umum
- Hipnotik & sedatif
- Analgetik opioid

Efek merugikan yang dapat muncul adalah gangguan koordinasi motoris, penekanan fungsi pernafasan dan reaksi obat merugikan lainnya yang potensial bersifat mematikan. Antasida dapat

memperlambat absorpsi benzodiazepin, namun efeknya kecil dan tidak konsisten.

Efek Terhadap Pasien Usia Lanjut

Efek samping yang umum terjadi pada pasien usia lanjut adalah penurunan koordinasi yang sering menyebabkan kejadian jatuh dan terjadinya cedera. Efek jangka panjang penggunaan benzodiazepin adalah gangguan kognitif, peningkatan ansietas dan depresi.

Manfaat dari benzodiazepin pada pasien usia lanjut sangat kecil sedangkan resiko akibat penggunaannya adalah besar. Penggunaan benzodiazepin dapat meningkatkan resiko ketergantungan, dimana pasien usia lanjut lebih sensitif terhadap reaksi obat merugikan dari benzodiazepin seperti masalah kehilangan memori, sedasi pada siang hari, gangguan koordinasi motorik yang dapat meningkatkan resiko kecelakaan kendaran bermotor dan resiko kejadian jatuh. Efek gangguan kognitif dari benzodiazepin sering terjadi pada pasien usia lanjut dan dapat memperburuk demensia.

Benzodiazepin hanya dapat diresepkan pada pasien usia lanjut dengan perhatian dan untuk periode waktu singkat dan dosis terendah. Benzodiazepin kerja pendek dan menengah yang lebih dipilih adalah oxazepam dan temazepam. Benzodiazepin kerja pendek dan menengah dengan potensi yang lebih besar seperti alprazolam dan triazolam, serta benzodiazepin kerja panjang tidak direkomendasikan untuk

pasien usia lanjut karena peningkatan resiko terjadinya ADR. Antidepresan zalepton dan zolpidem terkadang digunakan sebagai alternatif benzodiazepin (Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003; Martindale, 2007).

2. Amitriptilin

Amitriptilin merupakan antidepresan trisiklik (TCA). Amitriptilin secara luas digunakan dan memiliki efikasi yang setara dengan SSRI terbaru dalam penanganan depresi.

Farmakologi

Antidepresan trisiklik seperti amitriptilin dibentuk dari senyawa fenotiazin yang terkait dengan klorpromazin seperti namanya, senyawa ini memiliki struktur tiga cincin. TCA menghambat *reuptake* neuronal dari noradrenalin pada SSP dan menghambat *reuptake* serotonin (5-HT). Pencegahan *reuptake* dari NT monoamin ini, yang mempotensiasi efeknya di otak, yang terkait dengan aktivitas antidepresan. TCA juga memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik dan histamin H₁.

Farmakokinetik

Amitriptilin segera diabsorpsi dengan sempurna pada saluran pencernaan, dan konsentrasi puncak plasma terjadi sekitar 6 jam setelah pemberian oral. Amitriptilin mengalami metabolisme lintas

pertama secara bermakna dan didemetilasi di hati oleh isoenzim sitokrom P450 menjadi metabolit aktifnya yaitu nortriptilin. Waktu paruh dari amitritilin adalah 9 sampai 25 jam.

Indikasi

Amitriptilin digunakan untuk pengobatan depresi mayor, nyeri kronis, migrain kronis, insomnia, nyeri neurologik dan sindrom kelelahan kronis.

ADR

Sebagian besar ADR yang disebabkan oleh amitriptilin dan antidepresan trisiklik lainnya disebabkan oleh efek antimuskariniknya. Efek antimuskariniknya relatif sering terjadi dan terjadi sebelum efek antidepresannya tercapai. Efek ini antara lain : mulut kering, konstipasi yang sering menyebabkan paralisa ileus, retensi urin, pandangan kabur dan gangguan akomodasi, peningkatan tekanan intra-
okular dan hipertermia.

ADR Pada Pasien Usia Lanjut

ADR yang umum muncul pada pasien usia lanjut adalah kebingungan, halusinasi dan delirium. Hipotensi ortostatik dan takikardia dapat terjadi pada pasien tanpa sejarah penyakit jantung, dan hal ini dapat bermasalah pada pasien usia lanjut.

Penanganan ADR

- Penanganan dasar adalah terapi intensif pada ICU dan terapi simptomatis.
- Pemberian karbon aktif jika mengkonsumsi TCA lebih dari 4mg/kg.
- Jika terjadi aritmia jantung, dapat diterapi dengan Na-karbonat i.v , penggunaan obat anti-aritmia lebih baik dihindari.

Perhatian

- Penggunaan pada pasien yang mengalami retensi urin.
- Pasien konstipasi kronis.
- Glaukoma.
- Gangguan hati.
- Pasien usia lanjut dosis harus diturunkan (Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003; Martindale, 2007).

3. NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*)

NSAID bekerja dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim siklooksigenase memegang peranan penting dalam biosintesa prostaglandin. Penghambatan COX-1 terkait dengan terjadinya ADR terhadap saluran pencernaan, penggunaan COX-2 selektif akan menurunkan efek obat merugikan terhadap saluran pencernaan.

Indikasi

- Antiinflamasi pada arthritis dan osteoarthritis.
- Nyeri pada arthritis, osteoarthritis dan post-operatif.
- Demam (Parasetamol dan Ibuprofen).
- Migrain.
- Menorhagia (nyeri haid).

ADR

NSAID dapat menyebabkan ADR berupa :

- Pendarahan saluran pencernaan.
- Anemia, trombositopenia dan neutropenia.
- Retensi cairan.
- Dapat menginduksi terjadinya gagal jantung pada pasien usia lanjut (jarang terjadi).
- Dapat menginduksi gagal ginjal.

Interaksi

- Resiko nefrotoksisitas dapat meningkat jika digunakan bersama dengan inhibitor ACE dan diuretik.
- Meningkatkan resiko terjadinya hiperkalemia jika digabung dengan inhibitor ACE dan diuretik hemat kalium.
- Konvulsi dapat terjadi jika digabung dengan obat golongan kuinolon (Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003; Martindale, 2007).

4. Obat Penghambat Saluran Kalsium

Penggunaan utama dari obat penghambat saluran kalsium adalah untuk pengobatan angina pectoris dan hipertensi, dan beberapa juga digunakan untuk pengobatan aritmia jantung. Golongan obat penghambat saluran kalsium bekerja dengan jalan menghambat influx kalsium yang bertanggung jawab untuk mempertahankan fase plateau dari potensial aksi.

Obat penghambat saluran kalsium terutama bekerja pada jaringan yang depolarisasinya tergantung kepada influx kalsium dibandingkan influx natrium. Contoh dari jaringan ini adalah otot polos pembuluh darah, sel miokardium dan sel yang terdapat pada nodus SA (Sino-Atrial) dan AV (Atrioventrikular). Efek utama dari obat penghambat saluran kalsium adalah dilatasi pada arteri koroner dan perifer serta arteriol.

Secara sederhana golongan obat penghambat saluran kalsium diklasifikasikan sesuai dengan rumus kimianya yaitu : Obat penghambat saluran kalsium golongan dihidropyridin dan non dihidropyridin.

Obat penghambat saluran kalsium golongan dihidropyridin seperti nifedipin bekerja pada saluran kalsium tipe-L . Obat ini memiliki selektivitas yang besar terhadap otot polos pembuluh darah. Obat ini bersifat *non-rate limiting* (laju tidak terbatas). Obat ini memiliki efek

yang kecil atau bahkan tidak berefek terhadap nodus SA dan AV. Efek inotropik negative jarang terlihat pada penggunaan sesuai dosis terapi. Obat ini digunakan sebagai obat antihipertensi dan anti-angina. Beberapa turunan dihidropyridin seperti nimodipin dapat melintasi sawar darah otak dan digunakan sebagai obat iskemia serebral.

Obat penghambat saluran kalsium non dihidropyridin seperti diltiazem dan turunan fenilalkilamin (verapamil) juga bekerja pada saluran kalsium tipe-L, namun golongan obat ini memiliki aktivitas vasodilatasi dengan selektivitas yang lebih rendah dibandingkan turunan dihidropyridin. Obat penghambat saluran kalsium non dihidropyridin ini bersifat *rate-limiting* (laju terbatas) dan memiliki efek langsung terhadap miokardium dan menyebabkan depresi SA dan konduksi nodus AV. Obat ini digunakan sebagai obat anti-aritmia, anti-angina dan anti-hipertensi.

Amlodipin dan nifedipin merupakan obat penghambat saluran kalsium golongan dihidropyridin. Perbedaan utama antara kedua obat ini adalah sifat farmakokinetik diantara keduanya.

Sifat Farmakokinetik	Amlodipin	Nifedipin
Waktu tercapai kadar puncak plasma	6 – 12 jam	30 menit (oral)
Bioavailabilitas	60-65 %	45-75 %
Terikat protein plasma	97,5 %	92-98 %
Waktu paruh	35-50 jam	2 jam
Absorpsi	Dipengaruhi oleh makanan	Tidak dipengaruhi oleh makanan

Indikasi

Nifedipin dan amlodipin digunakan untuk pengobatan hipertensi dan angina pectoris.

Perhatian

Hati-hati pemberian pada pasien hipotensi dan gagal jantung.

Interaksi

- Nifedipin dan amlodipin dapat meningkatkan efek obat antihipertensi seperti beta bloker walaupun kombinasi kedua obat ini secara umum dapat ditoleransi dengan baik.
- Dengan antipsikotik akan menyebabkan hipotensi.
- Memodifikasi efek insulin.
- Obat yang juga dimetabolisme oleh sitokrom P 450 isoenzim CYP3A4.
- Obat yang juga dimetabolisme sama, contoh : quinidin.
- Obat yang bersifat *enzyme inducers*, contoh : karbamazepin, fenitoin, rifampisin.
- Obat yang bersifat enzim inhibitor; contoh : simetidin, eritromisin, HIV-protease inhibitor.

ADR

Kasus ADR yang umum terjadi adalah hipotensi, udem tungkai, takikardia dan palpitasi, mual dan gangguan saluran pencernaan terkadang juga terjadi (Becker dan Alpert, 1990; Goldberg, *et al*,

1996; Juurlink, *et al*, 2003; Martindale, 2007). Penggunaan obat penghambat saluran kalsium juga terkait dengan sejumlah kejadian diskrasia darah. Terdapat laporan kasus ADR terkait penggunaan nifedipin, dimana obat ini dilaporkan dapat menyebabkan anemia aplastik (Laporte, *et al*, 1998). Kasus trombositopenia terkait penggunaan amlodipin dan diltiazem juga telah dilaporkan (Lahav dan Arav, 1989; Michalets dan Jackson, 1997).

5. Bisakodil

Bisakodil adalah obat laksatif stimulansia, diberikan untuk keluhan konstipasi dan pengobatan disfungsi saluran pencernaan serta persiapan usus sebelum pemeriksaan medis seperti kolonoskopi. Bisakodil merupakan turunan difenil metana dan pertama kali digunakan sebagai laksatif pada tahun 1953.

Sediaan

Bisakodil diperdagangkan dengan merek dagang dulcolax®, durolac®, correctol® dan juga dengan nama generiknya. Bisakodil tersedia dalam bentuk tablet 5 mg, 10 mg suppositoria dan 5 mg suppositoria pediatrik.

Pemberian

Bisakodil dikonsumsi secara oral, umumnya dikonsumsi pada waktu sebelum tidur. Hal ini terkait dengan waktu puncak plasma dari obat

ini yang panjang, yaitu sekitar 6-10 jam. Namun jika digunakan dalam bentuk suppositoria umumnya efektif dalam waktu 15 sampai 60 menit. Pergerakan usus umumnya terjadi dalam waktu 5 sampai 10 menit.

Mekanisme Kerja

Bisakodil bekerja dengan jalan menstimulasi saraf enterik. Untuk merangsang pergerakan mukosa kolon. Bisakodil juga merupakan laksatif yang berefek lokal; dimana obat ini dapat meningkatkan sekresi cairan dan NaCl. Kerja bisakodil pada usus halus dapat diabaikan; laksatif stimulasi ini terutama dapat merangsang pengeluaran massa yang terdapat pada kolon.

Perhatian

Dapat menyebabkan ketergantungan jika digunakan lebih dari 7 hari.

Efek Samping

- Gangguan lambung, kejang usus.
- Pendarahan rektum.
- Diare yang persisten.
- Menurunkan urinasi.
- Detak jantung tidak beraturan.

Interaksi :

Antasida, susu dan obat lain yang dapat meningkatkan pH dapat menyebabkan tablet enterik terlarut premature sehingga akan menyebabkan iritasi lambung dan usus.

Kontraindikasi :

- Pasien appendicitis.
- Obstruksi saluran cerna.
- “*Ulcerative lesion of the colon*” (luka bernanah pada usus).

ADR :

- Iritasi pada saluran pencernaan.
- Kehilangan cairan dan elektrolit.
- Diare.
- Nyeri abdominal (perut bagian bawah) / kram.
- Mual & muntah (Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003; Martindale, 2007).

6. Sulfa Ferosus (FeSO_4)

Sulfa ferosus digunakan pada kondisi anemia karena defisiensi zat besi. Sering menyebabkan konstipasi dan ketidaknyamanan saluran pencernaan. Dosis pengobatan 400-600 mg/hari. Pencegahan 200mg/mg.

Mekanisme Kerja

Sulfa ferosus dapat memfasilitasi transport O_2 melalui hemoglobin; dapat menggantikan sumber zat besi yang terdapat pada hemoglobin, mioglobulin dan enzim lain. Onset kerja $FeSO_4$ adalah 3-10 hari.

Kontra Indikasi

Pasien transfusi darah dan anemia bukan karena defisiensi zat besi.

Perhatian

Pada pasien usia lanjut hindari penggunaan lebih dari 6 bulan kecuali jika terjadi kondisi pendarahan terus menerus dan gangguan saluran pencernaan.

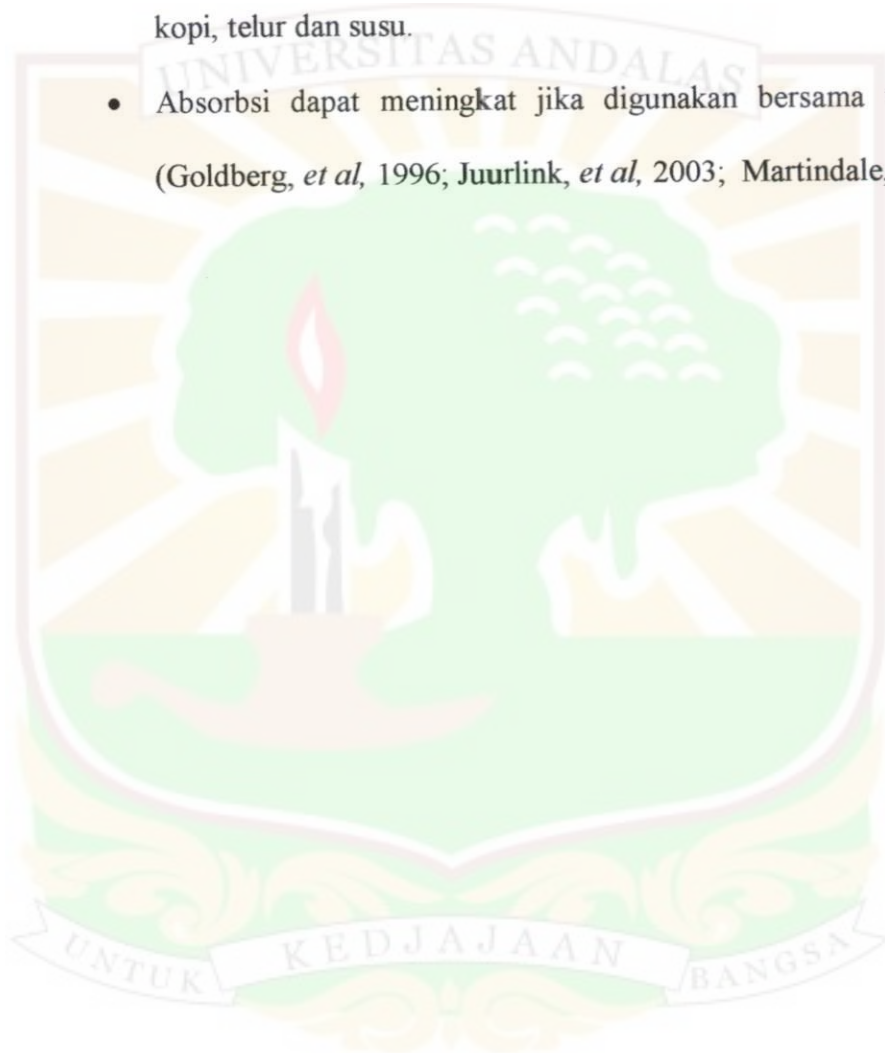
ADR

- Iritasi saluran pencernaan.
- Nyeri abdominal dan kram.
- Mual.
- Muntah.
- Konstipasi.
- Diare.
- *Heart burn*

Interaksi

- Penurunan absorpsi sulfa ferosus jika digunakan bersama dengan antasida dan agen PPI.

- Penurunan absorpsi tetrasiklin jika digunakan bersama dengan FeSO_4 .
- Menurunkan respon jika digunakan bersama dengan kloramfenikol.
- Absorpsi dapat berkurang jika digunakan bersama gandum, teh, kopi, telur dan susu.
- Absorpsi dapat meningkat jika digunakan bersama vitamin C (Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003; Martindale, 2007).



BAB III

METODA PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian dilakukan dengan studi observasional *cross sectional* secara prospektif dengan teknik pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Tempat Penelitian : Bagian/SMF Rawat Inap Penyakit Dalam
RSUP.DR.M.Djamil Padang.

Waktu Penelitian : ± 6 Bulan

Tabel 1. Jadwal Penelitian

Kegiatan	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan IV	Bulan V & VI
Persiapan					
Pengumpulan Data					
Analisis Data					
Penulisan Hasil					

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian adalah pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang selama 8 minggu pada bulan September – November 2010.

3.3.2 Sampel

Sampel penelitian adalah pa pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang selama 8 minggu pada bulan September – November 2010 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.3 Kriteria Inklusi

1. Pasien usia ≥ 60 tahun.
2. Menyetujui ikut penelitian.

3.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien stadium terminal atau pasien kritis
2. Pasien yang pindah ke bagian/SMF lain
3. Pasien yang tidak mendapat terapi farmakologis.

3.3.5 Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas (*independent*)

- Jumlah dan persentase kejadian PIP.
- Riwayat Penyakit Pasien.

2. Variabel Tergantung (*dependent*)

- Jumlah dan persentase kejadian ADR.
- *Outcome* klinis dari kejadian PIP dan ADR.

3. Variabel Terkendali

- Pasien geriatri yang dirawat inap pada Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang selama 8 minggu pada bulan September – November 2010 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4 Definisi Operasional

1. DRP (*Drug Related Problems*)

DRP didefinisikan sebagai kejadian atau keadaan yang terkait dengan pengobatan pada pasien yang secara aktual atau potensial mempengaruhi pencapaian hasil yang optimal (Hepler dan Strand, 1990; Cipolle, *et al*, 1998).

2. Indikasi yang tidak terobati

Pasien mengalami permasalahan medis yang membutuhkan terapi medis (indikasi untuk penggunaan obat) namun pasien tidak memperoleh pengobatan untuk indikasi tersebut (ASHP, 1994).

3. PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*).

Pasien mempunyai indikasi untuk penggunaan obat namun memperoleh pengobatan yang salah (ASHP, 1994).

4. Dosis sub-terapi

Pasien mengalami permasalahan medis yang diobati dengan dosis obat yang terlalu rendah dari seharusnya.

5. Gagal memperoleh obat

Pasien mengalami permasalahan medis yang diakibatkan oleh kegagalan pasien memperoleh obat (karena alasan sediaan farmasi, psikologis, sosiologis atau ekonomis (ASHP, 1994).

6. Overdosis

Pasien mengalami permasalahan medis yang diobati dengan dosis obat terlalu besar dari seharusnya / toksisitas (ASHP, 1994).

7. *Adverse Drug Event*

Kejadian merugikan akibat intervensi medis terkait dengan penggunaan obat (FDA, 1993).

8. (ADR) *Adverse Drug Reaction*.

- Menurut WHO, 1975 : Respon dari obat yang berbahaya dan tidak diinginkan, dan terjadi pada dosis normal pada manusia untuk pencegahan, diagnosa, atau terapi suatu penyakit atau modifikasi fungsi fisiologis.
- Menurut Karch dan Lasagna, 1975 : Respon dari obat yang berbahaya dan tidak diinginkan dan terjadi pada manusia untuk pencegahan, diagnosa atau terapi, tidak termasuk kegagalan mencapai hasil terapi yang diinginkan.
- Menurut ASHP, 1995 : Kejadian yang tidak diinginkan atau tidak diharapkan atau respon yang berlebihan terhadap obat yang :
 1. Perlu dilakukan penghentian obat (diagnosa atau terapi),
 2. Perlu dilakukan perubahan terapi obat.
 3. Perlu dilakukan modifikasi dosis (kecuali penyesuaian dosis minor).
 4. Perlu dilakukan perawatan ke Rumah Sakit.
 5. Memperpanjang waktu perawatan di Fasilitas Kesehatan.
 6. Perlu dilakukan perawatan tambahan.
 7. Secara bermakna memperumit diagnosa.
 8. Memperburuk prognosis penyakit.
 9. Menyebabkan cedera yang bersifat sementara atau permanen, cacat atau bahkan kematian.

9. Interaksi obat

Pasien mengalami permasalahan medis yang diakibatkan oleh interaksi obat-obat, obat-makanan atau obat-uji laboratorium, intoleransi obat, idiosinkrasi obat, alergi obat, reaksi pseudoalergik/anafilaktoid (ASHP, 1994; Vervloet dan Durham, 1998).

10. Penggunaan obat tanpa indikasi

Pasien menggunakan obat tanpa indikasi medis yang valid (ASHP, 1993).

11. Efek samping obat

Adalah efek farmakologis yang tidak diinginkan yang timbul yang telah diketahui sebelumnya dan sangat tergantung kepada besarnya dosis terapi (ASHP, 1995).

12. Overdosis obat

Adalah efek farmakologis toksik yang timbul pada pemberian obat yang timbul akibat kelebihan dosis ataupun karena gangguan ekskresi obat (Vervloet dan Durham, 1998).

13. Intoleransi obat

Merupakan ambang batas yang rendah pada aksi farmakologis normal dari obat (Vervloet dan Durham, 1998).

14. Reaksi pseudoalergik/anafilaktoid

Merupakan reaksi yang secara klinis mirip dengan reaksi alergi tanpa peranan imunologis / tidak diperantarai IgE (Vervloet dan Durham, 1998).

15. Desensitisasi

Adalah stimulasi dari sistem kekebalan tubuh dengan jalan secara bertahap meningkatkan dosis zat-zat untuk seseorang yang alergi; yang tujuannya adalah mengubah atau menghentikan alergi dengan menurunkan kekuatan IgE dan pengaruh untuk sel mast (Gruchalla, *et al*, 2003).

3.5 Protokol Penelitian

1. Semua penderita yang memenuhi syarat diikuti dalam penelitian dan diminta persetujuan secara sukarela.
2. Pengumpulan data berupa berupa umur pasien, jenis kelamin, diagnosa, keadaan penyakit yang menyertai, riwayat medis, penggunaan obat pada pasien dan dosis. Angka laboratorium normal dari standar rumah sakit digunakan untuk menentukan adanya ketidaknormalan. Fungsi ginjal ditentukan dari klirens kreatinin (Cockroft dan Gault, 1976). DRP terkait dengan penggunaan obat yang dicurigai diamati selama pasien dirawat di rumah sakit dan diperoleh dari data rekam medik pasien, dilengkapi dengan melihat catatan perawat, catatan obat di depo farmasi, memantau kondisi pasien langsung melalui visite mandiri, wawancara pasien atau keluarga pasien.

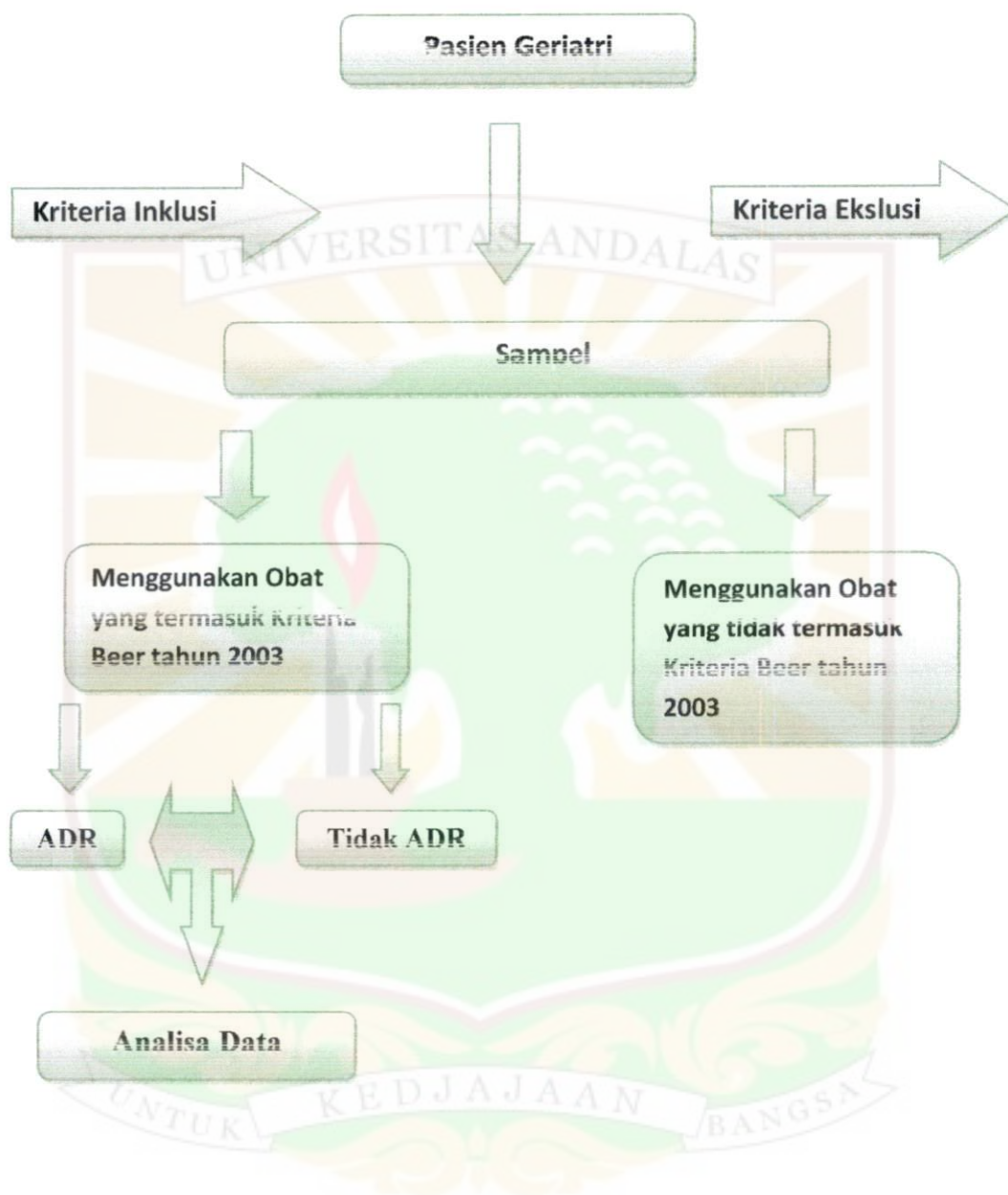
3. Identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003 dan Identifikasi ADR (*Adverse Drug Reaction*) berdasarkan Algoritma Naranjo.

3.6 Penetapan Standar Penggunaan Obat

1. Identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003
2. Identifikasi ADR (*Adverse Drug Reaction*) berdasarkan Algoritma Naranjo.



3.7 Kerangka Penelitian



3.8 Analisa Data dan Kesimpulan

Penyajian data berupa data kuantitatif yaitu berupa persentase kejadian PIP dan ADR.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Karakteristik Populasi

- Persentase Pasien Geriatri Berdasarkan Jenis Kelamin ($n = 10$) adalah Pria 47,57 % (49 pasien) dan wanita 52,42 % (54 pasien). Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 4.
- Persentase Pasien Geriatri Berdasarkan Rentang Usia ($n = 103$) antara lain :
 - Pria
Usia 60 s/d 70 tahun 27,18 % (28 pasien); usia 71 s/d 80 tahun 18,44% (19 pasien); usia >81 tahun 1,94% (2 pasien). Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 4.
 - Wanita
Usia 60 s/d 70 tahun 32,03% (33 pasien); usia 71 s/d 80 tahun 16,50% (17 pasien); usia >81 tahun 2,91% (3 pasien). Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 4.

4.1.2 Profil Pengobatan

- Persentase kejadian PIP pada pasien geriatri (n=103) antara lain :
 - PIP 24, 27 % (25 pasien)
 - Non PIP 75,72% (78 pasien).

Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 5.

- Perbandingan persentase berdasarkan jumlah obat yang digunakan (n = 25) antara lain :
 - 1 Jenis obat 68% (17 pasien)
 - 2 Jenis obat 32% (8 pasien)

Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 6.

- Persentase PIP Berdasarkan Jenis Obat Yang Digunakan (n=25) antara lain:
 1. Alprazolam 16 % (4 pasien)
 2. Bisakodil 8 % (2 pasien)
 3. FeSO4 4 % (1 pasien)
 4. Amlodipin 36 % (9 pasien)
 5. Amitriptilin 4 % (1 pasien)

6. Alprazolam + Bisakodil 12 % (3 pasien)
7. Amlodipin + Amitriptilin 8 % (2 pasien)
8. Amlodipin + Na.diklofenak 4 % (1 pasien)
9. Amlodipin + Bisakodil 4 % (1 pasien)
10. Amlodipin + Alprazolam 4 % (1 pasien)

Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 7.

- Persentase ADR (n = 25) antara lain :
 - ADR 20 % (5 pasien)
 - Non ADR 80 % (20 pasien)

4.2 Pembahasan

Penelitian berupa studi identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003 dan ADR (*Adverse Drug Reaction*) berdasarkan algoritma Naranjo selama 8 minggu pada pasien geriatri yang di rawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil padang ini telah ditemukan beberapa kasus yang perlu dibahas dan menjadi bahan pertimbangan dalam menetapkan terapi pada pasien geriatri.

4.2.1 Karakteristik Populasi

Pada penelitian ini diperoleh data bahwa persentase pasien geriatri berdasarkan jenis kelamin ($n = 103$) adalah pria 47,57 % (49 pasien) dan wanita 52,42 % (54 pasien). Data dapat dilihat pada Lampiran 7 tabel 4. Data ini hanya memberikan gambaran tentang karakteristik populasi dan perbedaan persentase antara pria dan wanita, dimana persentase pasien wanita lebih tinggi dibandingkan pasien pria.

Pada penelitian ini juga diperoleh data tentang karakteristik populasi berdasarkan rentang usia dimana untuk pasien pria, persentase pria berusia 60 s/d 70 tahun adalah 27,18 % (28 pasien); usia 71 s/d 80 tahun 18,44 % (19 pasien); usia >81 tahun 1,94 % (2 pasien). Untuk pasien wanita, persentase pasien wanita berusia 60 s/d 70 tahun 32,03 % (33 pasien); usia 71 s/d 80 tahun 16,50 % (17 pasien); usia >81 tahun 2,91 % (3 pasien). Persentase ini diperoleh dari populasi keseluruhan pasien geriatri yaitu 103 pasien. Data dapat dilihat pada Lampiran 7 Tabel 4. Dari data yang

diperoleh dapat diketahui bahwa pasien geriatri terbesar adalah mereka yang berusia 60 s/d 70 tahun. Hal ini terkait dengan usia harapan hidup pasien geriatri tersebut.

4.2.2 Kejadian PIP

Pada penelitian studi identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003 dan ADR (*Adverse Drug Reaction*) berdasarkan Algoritma Naranjo selama 8 minggu pada bulan September s/d November 2010 terhadap pasien geriatri pada ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang ini, ditemukan bahwa persentase kejadian PIP tidak tergantung diagnosa dan kondisi adalah 24,27 % yaitu 25 pasien dari total 103 pasien. Terdapat 17 pasien (68 %) mendapatkan 1 jenis obat yang tergolong PIP berdasarkan kriteria Beers tahun 2003. Pasien yang mendapatkan terapi 2 jenis obat yang tergolong PIP adalah 8 pasien (32%).

Kejadian PIP ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chang, *et al*, 2005 dan Niwata, *et al*, 2006. Penelitian yang dilakukan oleh Chang, *et al*, 2005 menemukan bahwa 64 dari 550 pasien (11,6%) dan penelitian oleh Satoko, *et al*, 2006 menemukan bahwa 356 pasien (21%) mengalami PIP.

Kejadian PIP pada pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian / SMF Penyakit Dalam ini lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Perwitasari, *et al*, 2007 dari Universitas Ahmad Dahlan. Penelitian tersebut dilakukan pada RS.Sukabumi dan ditemukan bahwa 59 dari 73 pasien (80,9%) mendapatkan terapi obat yang termasuk dalam Kriteria Beer tahun 2003.

Penelitian ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Steel, *et al*, 1981 ; Steward dan Cooper, 1994 yang menemukan bahwa komponen DRP seperti ADR (*Adverse Drugs Reaction*) / ROM (Reaksi Obat Merugikan), penggunaan obat tanpa indikasi, PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) / ketidaktepatan pemilihan obat dan kondisi medis yang tidak terobati sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dimana dilaporkan kejadiannya besar dari 25 % .

Perbedaan persentase kejadian PIP diantara beberapa penelitian tersebut memberikan gambaran tentang pola persebaran diantara masing-masing pusat pelayanan medis dimana penelitian tersebut dilakukan. Beberapa contoh penelitian PIP antara lain : (1) Penelitian oleh Chang *et al*, 2005 bertempat di klinik dan pusat medis akademik di wilayah bagian selatan Taiwan yang menemukan bahwa 11,6% pasien yang mengalami PIP. (2) Penelitian PIP di Jepang oleh Niwata, *et al*, 2006 menemukan bahwa PIP terjadi pada 21,1 % pasien. (3) Penelitian PIP di Amerika Serikat oleh Viswanathan, *et al*, 2001 menemukan PIP sejumlah 13,4%. (4) Penelitian pada 8 Negara di Eropa oleh Fialova, *et al*, 2005 menemukan sekitar 5,5-25,7 % mengalami PIP. Untuk penelitian di Indonesia sendiri, telah dilakukan oleh Perwitasari, *et al*, 2007 dari Universitas Ahmad Dahlan pada RS.Sukabumi dan ditemukan bahwa 59 dari 73 pasien (80,9%) mendapatkan terapi obat yang termasuk dalam Kriteria Beer tahun 2003.

Semakin kecil persentase terjadi PIP pada pusat pelayanan kesehatan maka semakin baik pelayanan kesehatan dan keamanan pengobatan pasien geriatri di tempat tersebut. Penelitian ini merupakan penelitian PIP yang pertama kali dilakukan

di RSUP.DR.M.Djamil Padang dimana sebelumnya belum pernah dilakukan penelitian sejenis, dan angka 24,27 % ini adalah relatif lebih baik jika dibandingkan dengan penelitian lain tentang PIP yang dilakukan di Indonesia juga yaitu di RS.Sukabumi dengan persentase kejadian mencapai angka 80,9% (Perwitasari, *et al*, 2007).

Meskipun demikian, angka ini cukup bermakna mengingat bahwa semakin besar kejadian PIP maka kemungkinan terjadinya ADR juga akan meningkat. Angka 24,27 % ini memberikan gambaran bahwa setidaknya 1 dari 4 pasien geriatri yang dirawat di RS memiliki kesempatan untuk mengalami PIP dan berkemungkinan juga mengalami ADR. Penelitian ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Vittorio, *et al*, 2006 di Philadelphia yang menemukan paling tidak 1 dari 4 pasien geriatri mendapat terapi yang tergolong PIP.

Berbeda dengan penelitian-penelitian pendahulunya, seperti penelitian yang dilakukan oleh Chang, *et al*, 2005 yang dilakukan terhadap pasien rawat jalan dan penelitian oleh Perwitasari, *et al*, 2007 yang dilakukan secara retrospektif, penelitian ini dapat melengkapi dan menyempurnakan aspek-aspek yang belum dapat terangkat dengan sempurna dan terwakili pada penelitian-penelitian tersebut.

Pada penelitian PIP dan ADR yang dilakukan oleh Chang, *et al*, 2001 terhadap pasien rawat jalan, penilaian ADR hanya dilakukan melalui survey menggunakan telepon. Penelitian yang dilakukan terhadap pasien rawat inap dan penilaian ADR yang dilakukan dengan *follow up* secara langsung seperti yang

dilakukan pada penelitian ini akan memberikan gambaran dan penilaian yang lebih baik dan komprehensif tentang kejadian PIP dan ADR pada pasien geriatri ini.

Sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya, angka kejadian PIP sejumlah 24,27 % yang ditemukan pada pasien geriatri rawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang semakin menguatkan latar belakang tentang pentingnya dilakukan pemantauan penggunaan obat terhadap pasien geriatri. Kriteria Beer yang merupakan salah satu sarana untuk mengidentifikasi PIP dan dapat menjadi referensi dokter dan apoteker untuk meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien geriatri. Penelitian ini dapat memberi gambaran tentang besarnya pengaruh penggunaan obat-obat yang termasuk dalam Kriteria Beer terhadap kejadian ADR pada pasien geriatri.

4.2.3 Kejadian ADR

Untuk persentase pasien yang mengalami ADR adalah 20 %. Dari total 25 pasien yang mendapat obat yang tergolong tidak aman untuk digunakan oleh pasien geriatri yang terdapat dalam Kriteria Beer atau pasien yang mengalami PIP, ternyata 5 pasien mengalami ADR.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, yaitu oleh Chang, *et al* pada tahun 2005, ADR diperoleh dari keseluruhan populasi. Dari keseluruhan 550 pasien diperoleh 64 pasien (11,6%) mengalami PIP dan dari 550 pasien tersebut, 126 pasien (22,9%) yang mengalami ADR. Kejadian ADR tidak khusus diamati dari pasien yang sebelumnya telah mengalami PIP. Penelitian yang dilakukan di ruang rawat

inap Bagian/SMF RSUP.DR.M.Djamil Padang ini, pengamatan ADR adalah khusus terhadap pasien yang sebelumnya telah mengkonsumsi obat yang termasuk dalam Kriteria Beer tahun 2003.

Perbedaan ini juga terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Perwitasari, *et al*, 2007 di RS.Sukabumi dan penelitian oleh Niwata, *et al*, 2006 di Jepang. Kedua penelitian ini tidak meneliti jumlah kejadian ADR yang aktual terjadi. Penelitian ini hanya menguraikan data tentang penggunaan obat-obat yang termasuk dalam Kriteria Beer tanpa memantau kejadian ADR yang terjadi. Hal ini kemungkinan dikarenakan penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data retrospektif yaitu pengambilan data dari kejadian dan perawatan pasien dari masa yang lampau. Kelemahan dari metode ini adalah pengamatan ADR secara langsung tidak dapat dilakukan, sehingga data yang diperlukan tidak dapat diperoleh.

Beberapa Kelemahan ini yang kemudian dilakukan penyempurnaan pada penelitian yang dilakukan terhadap pasien geriatri pada ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang ini, dimana penelitian ini dilakukan dengan meninjau langsung pasien yang akan diteliti (*follow up*).

Hasil penelian yang dilakukan pada pasien geriatri pada ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang ini lebih menguatkan penelitian-penelitian tentang ADR yang telah dilakukan sebelumnya, bahwa kejadian ADR ini merupakan permasalahan yang harus mendapatkan perhatian khusus dan lebih komprehensif, dimana sebenarnya kejadian ADR ini kemungkinan besar dapat

dicegah. Khusus untuk pasien geriatri, salah satu usaha untuk mencegah ADR adalah dengan jalan menghindari terjadinya PIP, yang salah satu caranya adalah dengan menghindari peresepan obat-obat yang termasuk dalam Kriteria Beer tahun 2003.

Pada penelitian yang dilakukan terhadap pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RS.DR.M.Djamil Padang ini ditemukan 5 kasus ADR. Satu kasus ADR terjadi terkait penggunaan sulfa ferosus, kasus ini terjadi pada pasien no.4. Dua kasus ADR terjadi terkait penggunaan alprazolam, kasus ini terjadi pada pasien no.6 dan 10. Dua kasus ADR lain terjadi terkait penggunaan amlodipin terjadi pada pasien no.8 dan 9. Data Pasien dapat dilihat pada Lampiran 8, 9 dan 10.

Sebelum dilakukan pembahasan lebih lanjut terkait kasus ADR pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RS.DR.M.Djamil Padang ada baiknya disebutkan beberapa limitasi dari penelitian ini.

4.2.4 Limitasi Peneletian

Limitasi pertama dari penelitian ini adalah bahwa pada Kriteria Beer tidak terdapat penjelasan tentang interaksi obat yang kemungkinan menjadi penyebab terjadinya ADR. Kedua, kemungkinan akan terdapat perbedaan respon ADR berdasarkan perbedaan ras yang diteliti, dimana akan terdapat perbedaan genomik diantara ras/suku bangsa. Ketiga, terkait penjelasan yang kurang rinci tentang ADR yang potensial muncul selain dari yang disebutkan dalam Kriteria Beer, pada penelitian ini kami menggunakan literatur lain selain Kriteria Beer, yaitu Martindale, 2007. Literatur Martindale digunakan sebagai pedoman mengetahui ADR lain yang

tidak menunjukkan reaksi ADR dalam bentuk apapun, namun 2 kasus ADR terjadi terkait penggunaan alprazolam. Kasus ini terjadi pada pasien no.6 dan 10.

Alprazolam merupakan obat turunan benzodiazepin. Benzodiazepin merupakan gabungan dari cincin benzen dan cincin diazepin. Benzodiazepin dikategorikan menjadi 3 golongan, berdasarkan lama kerjanya : (1) kerja pendek, (2) kerja menengah dan (3) kerja panjang. Alprazolam merupakan benzodiazepin kerja pendek. Benzodiazepin kerja pendek dan menengah lebih dipilih untuk pengobatan insomnia, sedangkan benzodiazepin kerja panjang lebih dipilih untuk pengobatan ansietas. Beberapa benzodiazepin dimetabolisme menjadi metabolik aktif seperti desmetil diazepam yang memiliki $t_{1/2}$ 36-200 jam. Rata-rata $t_{1/2}$ benzodiazepin antara lain: Benzodiazepin kerja pendek : 1-12 jam; benzodiazepin kerja menengah : 12-40 jam dan benzodiazepin kerja panjang : 40-250 jam. (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

Benzodiazepin merupakan golongan obat psikoaktif atau dikenal juga dengan sebutan psikotropik. Golongan obat psikotropik merupakan senyawa kimia yang dapat melintasi sawar darah otak dan efek utamanya adalah terhadap sistem saraf pusat. Obat ini dapat mempengaruhi fungsi otak, menyebabkan perubahan persepsi, *mood*, kesadaran, kognitif dan tingkah laku, yang dapat menyebabkan ketergantungan fisik. Benzodiazepin dapat mempotensiasi efek neurotransmitter GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*) yang berfungsi menurunkan rangsangan terhadap neuron. Penurunan komunikasi antar neuron ini yang menimbulkan efek menenangkan terhadap berbagai fungsi di otak, yang kemudian dapat menghasilkan efek sedatif,

hipnotik (menginduksi tidur), ansiolitik (anti-ansietas), spasmus otot dan pengobatan sebelum tindakan pada gigi. (Walker dan Edwards, 1997)

Selain karena sifat farmakokinetik dan farmakodinamik dari benzodiazepin itu sendiri, beberapa perubahan pada pasien geriatri juga menentukan ADR yang mungkin timbul pada pasien geriatri yang mengkonsumsi obat ini. Peningkatan usia dapat menghasilkan perubahan fisiologis diantaranya: (1) berkurangnya sekresi asam lambung, (2) menurunnya motilitas saluran pencernaan (3) menurunnya total luas permukaan absorpsi, (4) menurunnya aliran darah limfa, (5) menurunkan ukuran organ hati, (6) menurunkan aliran darah hati, (7) menurunnya filtrasi glomerulus dan (8) menurunnya fungsi tubulus ginjal (Walker dan Edwards, 1997). Perubahan fisiologis ini dapat mempengaruhi absorpsi, metabolisme lintas pertama, ikatan protein, distribusi dan eliminasi dari obat.

Perubahan farmakokinetika pada pasien geriatri akan mempengaruhi benzodiazepin, salah satu perubahan tersebut adalah perubahan distribusi obat antara lain : (1) berkurangnya luas permukaan tubuh, (2) berkurangnya jumlah total kandungan air dari tubuh, (3) meningkatnya lemak tubuh total dan (4) menurunnya serum albumin. Peningkatan lemak total tubuh pada geriatri menyebabkan peningkatan volume distribusi dari senyawa larut lemak seperti benzodiazepin. (Walker dan Edwards, 1997).

Perubahan farmakodinamika pada pasien geriatri yaitu perubahan pada tingkat molekul dan sel yang terjadi seiring dengan peningkatan usia dapat mempengaruhi respon obat terhadap pasien geriatri. Perubahan farmakodinamik pada geriatri secara

garis besar dibagi menjadi dua bagian, yaitu : (1) terjadinya penurunan keseimbangan hemostatik dan (2) terjadinya perubahan reseptor spesifik obat (Walker dan Edwards, 1997).

Penurunan keseimbangan hemostatik yang umum terjadi pada pasien geriatri terkait dengan pengaturan suhu atau yang disebut *thermoregulasi*. Pasien geriatri akan mengalami peningkatan resiko terjadinya gangguan dari mekanisme *thermoregulasi*, walaupun hal ini tidak berlaku secara umum. Hipotermia dapat terjadi pada pasien geriatri yang mengkonsumsi obat yang berefek sedasi, Gangguan kesadaran subjektif terkait temperatur, penurunan mobilitas dan aktivitas otot serta vasodilatasi dapat juga terjadi. Umumnya obat-obat seperti fenotiazin, benzodiazepin, antidepresan trisiklik, opioid, dan alkohol merupakan penyebab dari terjadinya gangguan tersebut (Walker dan Edwards, 1997).

Terkait perubahan reseptor spesifik obat, sebagian besar obat-obatan menghasilkan efek dengan jalan menduduki reseptor spesifik. Respon dari obat-obatan jenis ini dapat dipengaruhi oleh jumlah/densitas dari reseptor, afinitas dari reseptor, hubungan post-reseptor sel yang dapat menyebabkan gangguan aktivasi enzim dan penguatan sinyal atau perubahan respon dari jaringan target itu sendiri. Salah satu golongan obat yang terpengaruh oleh perubahan tersebut adalah benzodiazepin (Walker dan Edwards, 1997).

Seperti yang diketahui terdapat 4 tingkatan keparahan ADR antara lain : (1) minor yaitu tidak diperlukan obat penawar racun, terapi atau perpanjangan masa perawatan di RS. (2) Menengah yaitu memerlukan perubahan terapi obat, perawatan

khusus, atau perpanjangan masa perawatan di RS sekurang-kurangnya satu hari. (3) Parah yaitu potensial mengancam keselamatan jiwa, menyebabkan kerusakan permanen atau memerlukan perawatan medis secara intensif dan (4) mematikan, yaitu secara langsung atau tidak langsung berkontribusi menyebabkan kematian pasien (ASHP, 1995; Parker, 1975; Case B, 1991).

Salah satu reaksi yang muncul tergolong kepada ADR menengah yaitu sering mengantuk & sering tidur. ADR ini dapat ditemukan pada pasien no.10. Data dapat dilihat pada Lampiran 8, 9 dan 10. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, bahwa benzodiazepin dapat mempotensiasi efek neurotransmitter GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*) yang berfungsi menurunkan rangsangan terhadap neuron. Penurunan komunikasi antar neuron ini yang menimbulkan efek menenangkan terhadap berbagai fungsi di otak, yang kemudian dapat menghasilkan efek sedatif, hipnotik (menginduksi tidur), ansiolitik (anti-ansietas), spasmus otot dan pengobatan sebelum tindakan pada gigi. (Walker dan Edwards, 1997)

Efek hipnotik yang dihasilkan oleh senyawa golongan benzodiazepin ini yang kemudian dimanfaatkan untuk terapi insomnia dan ansietas yang sering dialami oleh pasien geriatri. Hanya sedikit keterangan yang terdapat pada Kriteria Beer tentang ADR yang mungkin muncul pada pasien geriatri. Dalam Kriteria Beer dijelaskan bahwa karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien geriatri, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan (Beers, *et al*, 2003).

Terkait dengan beberapa perubahan yang telah dijelaskan sebelumnya tentang perubahan farmakokinetika dan farmakodinamika pada pasien geriatri, pasien ini akan mengalami peningkatan sensitivitas terhadap dosis akut dari benzodiazepin. Usia lanjut dapat merubah distribusi, eliminasi dan klirens dari benzodiazepin. Perpanjangan waktu paruh pada pasien usia lanjut ini dikarenakan oleh penurunan klirens dan peningkatan volume distribusi. Konsekuensi klinis dari perubahan ini adalah pengaruh terhadap dosis pemberian dan jadwal pemberian obat dan juga perubahan ekstraksi lintas pertama oleh hati (Martindale, 1997; Goodman dan Gilman, 2008).

ADR yang muncul pada pasien geriatri berupa efek hipnotik (menginduksi tidur) yang terjadi adalah efek yang umum terjadi pada pasien geriatri (Martindale, 1997; Goodman dan Gilman, 2008). ADR inilah yang kemudian dapat kita temui pada pasien no.10. Hal ini disebabkan oleh berbagai perubahan yang terjadi pada pasien geriatri seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Hal yang harus dilakukan adalah modifikasi dosis, yaitu pemberian dosis terkecil dan juga modifikasi jadwal pemberian yang lebih panjang.

Terkait perubahan dosis dan jadwal pemberian inilah mengapa ADR yang dialami oleh pasien no.10 ini termasuk ADR dengan tingkat keparahan menengah yaitu ADR yang memerlukan perubahan terapi obat, perawatan khusus, atau perpanjangan masa perawatan di rumah sakit sekurang-kurangnya satu hari. Dari Lampiran 10 tabel 11 tentang penilaian ADR dapat dilihat data terkait dengan pasien no.10. Diketahui bahwa pasien mendapatkan alprazolam 1 x 0,5 mg selama

3 hari. Pada hari ke-2 perawatan pasien mengalami gejala sering mengantuk dan sering tidur, bahkan pada siang hari selama perawatan. Gejala ini masih dirasakan pasien pada hari ke-3 dan ke-4 perawatan.

Untuk dosis yang diperoleh oleh pasien geriatri, dosis yang disarankan adalah 0,25 mg 2-3 kali sehari (Martindale, 2007). Dengan pemberian dosis $2 \times 0,25$ lebih aman jika dibandingkan dengan pemberian $1 \times 0,5$ mg. Jika dengan dosis kecil, dalam hal ini 0,25 mg sudah dapat mencapai MEC (Minimum Effective Concentration) dari alprazolam, dan juga jauh dari MTC (Minimum Toxic Concentration) adalah lebih baik jika diberikan alprazolam dengan dosis terendah, yaitu 0,25. Hal ini terkait dengan teori farmakokinetika dasar, dimana dengan dosis yang lebih besar maka akan menyebabkan konsentrasi plasma yang lebih besar pula dan lebih besar kemungkinan tercapai dosis toksik (Shargel dan Andrew, 1985).

Skor naranjo yang diperoleh terkait penggunaan alprazolam pada pasien no.10 ini adalah 8. Perolehan data dapat dilihat pada Lampiran 9 Tabel 10. Algoritma Naranjo adalah sarana yang digunakan untuk menilai penyebab dari ADR (Lee, *et al*, 2002). Algoritma ini dapat dilihat pada Lampiran 2. Angka 8 dari Algoritma Naranjo menunjukkan *probable* (dapat mungkin) yaitu rentang skor (5-8). Pada penelitian ini terdapat beberapa pertanyaan yang tidak dapat terjawab karena tidak dapat dilakukan pada pasien karena beberapa keterbatasan, yaitu tidak dapat dilakukannya intervensi terhadap pasien. Sungguhpun begitu, dengan diperoleh skor 8 ini sudah dapat memberikan gambaran bahwa reaksi yang timbul pada pasien no.10 ini adalah *probable* (dapat mungkin) disebabkan oleh karena konsumsi alprazolam.

Terkait dengan hasil skor 8 ini, dapat diartikan bahwa reaksi ADR yang muncul adalah *probable* (dapat mungkin) disebabkan oleh konsumsi obat alprazolam. Kemungkinan lain penyebab terjadinya ADR adalah kondisi patologis pasien sendiri, dimana pasien adalah geriatri dengan kondisi multipatologis dan sedang dalam masa perawatan di rumah sakit.

ADR lain yang tergolong ADR menengah terkait penggunaan alprazolam terjadi pada pasien no.6. Pasien ini datang ke rumah sakit dengan keluhan utama sesak nafas sejak 2 minggu yang lalu dan pasien didiagnosa mengalami CHF kelas II. Pasien memiliki riwayat penyakit DM tipe 2 tidak terkontrol. Selama 8 hari pasien mendapatkan terapi Alprazolam 1 x 0,5mg. Pada hari ke-2 perawatan pasien masih mengalami keluhan gangguan pernafasan.

Dapat dilihat pada Lampiran 9 Tabel 10 skor Naranjo dari pasien ini adalah 3. Skor ini menunjukkan bahwa ADR ini *possible* (mungkin) disebabkan oleh alprazolam. Selain karena alprazolam, kemungkinan lain yang dapat menyebabkan gejala yang timbul pada pasien adalah karena keadaan patologis dari pasien itu sendiri, dimana pasien mengalami CHF (*Congestive Heart Failure*) / gagal jantung kongestif.

Gagal jantung adalah kondisi dimana jantung gagal memompa darah keseluruh tubuh sehingga jaringan tubuh untuk sementara waktu tidak menerima darah dan oksigen yang memadai. Gagal jantung terjadi secara perlahan-lahan selama beberapa tahun atau dapat terjadi secara cepat setelah serangan jantung atau penyakit pada otot jantung. Gagal jantung merupakan kondisi dimana daya pompa

jantung menjadi berkurang kekuatannya, sehingga jantung tidak dapat memompa darah sebagai mana mestinya.

Secara normal *output* jantung dalam keadaan istirahat adalah 5 L/menit dan tekanan pada atrium kanan adalah 0 mm Hg. Jika pada jantung terjadi gangguan, *output* jantung bisa turun sampai 2 L/ menit dan tekanan atrium dapat meningkat menjadi +4 mm Hg. Jika hal ini terjadi, darah tidak dapat berpindah secara efisien pada sistem sirkulasi dan secara normal akan terjadi reaksi *back up* yaitu peningkatan tekanan pada pembuluh darah dan memberi tekanan tambahan terhadap cairan dari pembuluh darah menuju jaringan tubuh. Jika bagian kiri dari jantung gagal, cairan akan berkumpul pada paru-paru (*pulmonary edema*). Cairan tambahan pada paru-paru ini (*Congestion*) menyebabkan kesulitan dari jalan nafas untuk mengembang ketika kita bernafas. Aktivitas bernafas menjadi sulit dan pasien akan bernafas dengan dangkal (Guyton, *et al*, 2006).

Prinsip pengobatan CHF adalah mengobati penyebab penyakit, mengatasi gejala penyakit yang muncul dan mencegah kondisi menjadi lebih buruk. Gejala penyakit dapat diatasi dengan jalan mengeluarkan cairan yang berlebih dari tubuh, memperbaiki aliran darah, meningkatkan fungsi otot jantung dan meningkatkan transport oksigen keseluruhan jaringan tubuh. (Guyton, *et al*, 2006).

Pada pasien no.6 ini, keluhan sesak nafas adalah karena kondisi patologis yang dialami oleh pasien. Setelah pasien mendapatkan perawatan di rumah sakit, pada hari kedua perawatan pasien masih mengeluhkan kondisi sesak nafas. Jika

ditinjau dari sudut pandang obat yang digunakan, yaitu alprazolam yang merupakan benzodiazepin kerja pendek, dapat diketahui dari literatur yang ditulis oleh Goodman dan Gilman tahun 2008, dosis hipnotik dari benzodiazepin tidak menimbulkan efek terhadap sistem respirasi pada individu dewasa normal, namun perawatan khusus harus diberikan untuk pasien anak-anak dan individu yang mengalami gangguan fungsi hati.

Pada pasien geriatri sendiri, akan terjadi perubahan farmakokinetika khususnya dalam hal ini perubahan klirens hepatic, sehingga kemungkinan akan terjadi gangguan fungsi hati. Terkait dengan klirens hepatic, ekstraksi hepatic tergantung kepada ukuran organ hati, *uptake* ke hepatosit dan afinitas serta aktivitas enzim hati. Ukuran organ hati akan berkurang seiring dengan peningkatan usia dan akan terjadi penurunan masa organ hati antara 20-40% pada dekade ketiga dan dekade kesepuluh. Aliran darah hepatic akan turun setara dengan penurunan ukuran organ hati. Gangguan klirens obat yang eliminasinya terjadi di hati dapat terjadi pada geriatri. Perubahan morfologis merupakan penyebab utama dari berkurangnya eliminasi obat jenis ini, dibandingkan karena terjadinya gangguan aktivitas enzimatis. (Walker dan Edwards, 1997).

Untuk kasus pasien no.6 yang mengalami CHF ini harus diberikan perawatan khusus terkait penggunaan alprazolam, karena alprazolam dapat menekan pernafasan. Untuk pasien ini sebaiknya tidak digunakan alprazolam, namun dapat diberikan obat yang lebih aman. Jika terpaksa digunakan, haruslah diberikan alprazolam dosis terkecil yaitu 0,25mg. Keterangan tentang Penggunaan benzodiazepin pada Kriteria

Beer, 2003 terkait dengan kemungkinan terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien geriatri, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan. Selama konsumsi obat ini harus dilakukan pemantauan khusus terhadap pasien ini, sehingga jika muncul efek toksik dapat segera dilakukan penghentian obat (Beers, 2003).

Benzodiazepin hanya dapat diresepkan pada pasien usia lanjut dengan perhatian dan untuk periode waktu singkat dan dosis terendah. Benzodiazepin kerja pendek dan menengah yang lebih dipilih adalah oxazepam dan temazepam. Benzodiazepin kerja pendek dan menengah dengan potensi yang lebih besar seperti alprazolam dan triazolam, serta benzodiazepin kerja panjang tidak direkomendasikan untuk pasien usia lanjut karena peningkatan resiko terjadinya ADR. Antidepresan zalepton dan zolpidem terkadang digunakan sebagai alternatif benzodiazepin. (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

4.2.6 Kasus ADR Terkait Penggunaan Amlodipin

Kasus ADR aktual berikutnya adalah penggunaan amlodipin pada pasien no.8 dan pasien no.9. Penggunaan amlodipin pada pasien geriatri yang dirawat inap pada Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil merupakan PIP yang terbanyak dibandingkan obat-obat lain yang termasuk dalam Kriteria Beer tahun 2003. Penggunaan amlodipin tunggal maupun kombinasi dengan obat lain terjadi pada 14 pasien dari total 25 pasien yang mengalami PIP.

Dari 14 pasien geriatri ini, hanya 2 pasien yang mengalami ADR. Hanya sedikit informasi yang diperoleh terkait ADR yang sering muncul akibat penggunaan amlodipin pada Kriteria Beer tahun 2003, yaitu bahwa amlodipin potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi. Merujuk kepada literatur lain, yaitu Martindale, 2007 terdapat ADR lain yang juga dapat muncul akibat penggunaan amlodipin ini.

Amlodipin dan nifedipin merupakan obat penghambat saluran kalsium golongan dihidropyridin. Perbedaan antara kedua obat ini adalah sifat farmakokinetik diantara keduanya. Perbedaan farmakokinetik yang utama adalah waktu paruh dari kedua obat ini. Amlodipin memiliki waktu paruh yang panjang, yaitu 35-50 jam, sedangkan nifedipin memiliki waktu paruh yang singkat, yaitu 2 jam. Waktu paruh yang lebih panjang dari amlodipin menyebabkan obat ini lebih banyak digunakan dibanding nifedipin (Martindale, 2007).

Nifedipin dan amlodipin digunakan untuk pengobatan hipertensi dan angina pectoris. Untuk kasus ADR yang umum terjadi terkait penggunaan obat ini adalah udem tungkai. Penelitian terkait ADR ini dilakukan oleh Benson dan Webster, 1995. Hasil dari penelitian oleh Benson dan Webster, 1995 menunjukkan bahwa 128 dari 1091 pasien (11,7%) menghentikan penggunaan amlodipin karena ADR berupa udem tungkai ini.

Obat golongan penghambat saluran kalsium juga terkait dengan kejadian diskrasia darah. Walaupun hal ini jarang terjadi, namun beberapa penelitian telah dilakukan terkait kasu ADR tersebut. Terdapat laporan kasus ADR terkait

penggunaan nifedipin, dimana obat ini dilaporkan dapat menyebabkan anemia aplastik (Laporte, *et al*, 1998). Kasus trombositopenia terkait penggunaan amlodipin dan diltiazem juga telah dilaporkan (Lahav dan Arav, 1989; Michalets dan Jackson, 1997).

Pada penelitian yang dilakukan terhadap pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/ SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang, terdapat kasus ADR yang kemungkinan disebabkan oleh penggunaan amlodipin. Kasus ADR ini terjadi pada pasien no.8 yaitu terjadi anemia dan trombositopenia. data dapat dilihat pada Lampiran 8 Tabel 9. ADR ini memiliki *delayed onset time* (waktu muncul tertunda) karena terjadi setelah lebih dari 72 jam paparan. Pemberian amlodipin dimulai pada tanggal 25/9-2010 dan muncul ADR setelah 3 hari konsumsi obat, yaitu tanggal 28/9-2010. Pasien ini merupakan pasien *post cystostomi* dan mengalami keluhan berupa tidak bisa BAK sejak 1 hari yang lalu.

ADR yang terjadi pada pasien ini tergolong kepada ADR *moderate* (menengah) yaitu memerlukan perubahan terapi obat, perawatan khusus, atau perpanjangan masa perawatan di RS sekurang-kurangnya satu hari. Skor Naranjo ADR pada pasien ini adalah 7, yaitu *probable* (dapat mungkin) disebabkan oleh penggunaan amlodipin. Data dapat dilihat pada Lampiran 9. Tabel 10.

Dari sejumlah penelitian lain terkait ADR penggunaan nifedipin dapat diketahui bahwa obat golongan penghambat saluran kalsium juga terkait dengan sejumlah kejadian *dyscrasia* (kelainan) darah, dan telah dilaporkan hasil suatu studi kasus terjadinya anemia aplastik terkait penggunaan nifedipin oleh Laporte, *et al*,

1998 dan kejadian trombositopenia terkait penggunaan amlodipin (Usalan, *et al*, 1999) dan diltiazem (Lahav dan Arav, 1989; Michalets dan Jackson, *et al*, 1997).

Kemungkinan lain terkait terjadinya anemia dan trombositopenia pada pasien no.8 ini adalah karena keadaan patologis pasien itu sendiri. Walaupun demikian Skor Naranjo yang menyatakan ADR *probable* (dapat mungkin) disebabkan oleh amlodipin dapat memberi gambaran kepada kita tentang kemungkinan ADR yang akan muncul terkait penggunaan amlodipin ini, sehingga perlu diberikan perhatian khusus terkait penggunaan obat ini pada pasien geriatri.

ADR lain terkait penggunaan obat yang termasuk golongan penghambat saluran kalsium adalah penggunaan amlodipin pada pasien no.9. Pasien didiagnosa menderita DM tipe II terkontrol diet, post hematemesis ec susp.gastritis erosive ec NSAID dan hipertensi *stage* II ec essensial. Pasien mengalami beberapa masalah saat perawatan diantaranya adalah terjadinya penurunan kesadaran ec hiponatremia ec low intake ec vomite, AKI Riffle ec pre-renal dan anemia nor-nor ec pendarahan akut. Data dapat dilihat pada Lampiran 10. Tabel 11.

ADR yang muncul dikategorikan *Immediate* (segera), karena terjadi setelah beberapa detik sampai 6 jam paparan. Skor Naranjo dari ADR ini adalah 5 yang menunjukkan kalau ADR adalah *probable* (dapat mungkin) disebabkan oleh amlodipin. Selain karena amlodipin, kemungkinan ADR juga karena kondisi patologis pasien itu sendiri, dimana pasien datang ke RS dengan keluhan muntah berwarna hitam sejak 2 hari yang lalu, dan telah didiagnosa menderita hematemesis.

ADR yang muncul diperkuat karena interaksi yang terjadi antar obat-obat yang dikonsumsi oleh pasien geriatri tersebut, yaitu interaksi antara amlodipin dan ranitidin dimana efeknya adalah peningkatan bioavailabilitas amlodipin oleh ranitidin. (Martindale, 2007).

Beberapa penelitian terkait pengobatan menggunakan amlodipin telah dilakukan. Diketahui bahwa amlodipin secara signifikan dapat mengurangi agregasi platelet secara *in vitro*, penelitian ini dilakukan oleh Ośmiałwska, *et al*, 1990. Perhatian terkait resiko penggunaan obat golongan penghambat saluran kalsium yang potensial menyebabkan komplikasi pendarahan juga telah diteliti pada pasien yang menjalani operasi (Becker dan Alpert, 1990).

Beberapa hasil penelitian juga telah melaporkan tentang resiko terjadinya pendarahan pada saluran pencernaan terkait penggunaan obat golongan penghambat saluran kalsium. Suatu penelitian dengan metode kohort prospektif terhadap 1636 pasien geriatri yang mengidap penyakit hipertensi oleh Pahor, *et al*, 1996 dan studi *case-control* lain oleh Kaplan, *et al*, 2000 telah melaporkan bahwa obat penghambat saluran kalsium terkait dengan resiko pendarahan saluran pencernaan.

Terkait dengan kemungkinan ADR berupa pendarahan terkait penggunaan amlodipin seperti yang telah dipaparkan oleh beberapa penelitian diatas, dan interaksi obat yang kemungkinan terjadi antara ranitidin dan amlodipin, maka adalah lebih baik penggunaan amlodipin pada pasien ini ditinjau ulang. Selain karena obat ini tergolong kepada PIP menurut Kriteria Beer tahun 2003, penggunaan obat ini juga

kemungkinan tidak akan memberi perbaikan pada keadaan pasien, bahkan kemungkinan dapat memperburuk kondisi patologis pasien yang sudah ada.

4.2.7 Kasus ADR Terkait Penggunaan Sulfa Ferosus

ADR yang muncul terkait penggunaan obat yang termasuk dalam Kriteria Beer tahun 2003 adalah penggunaan tablet FeSO_4 oleh pasien nomor 4. ADR yang muncul adalah diare yang dialami pasien setelah sehari penggunaan FeSO_4 tersebut. Reaksi yang muncul memiliki waktu muncul dipercepat (*accelerated onset time*), yaitu ADR muncul setelah 6-72 jam terjadinya paparan obat.

Pasien masuk RS dengan keluhan utama badan letih – lesu sejak 2 minggu yang lalu. Diagnosa pasien ini adalah anemia ringan normositik normokrom ec penyakit kronis, TB paru, hiponatremia ec low intake dan hiperkalemia ec low intake. Data dapat dilihat pada Lampiran 10 Tabel 11. Skor Naranjo ADR yang terjadi pada pasien ini adalah 3. Skor ini dapat diartikan bahwa ADR yang terjadi adalah menunjukkan *possible* (mungkin) disebabkan oleh amlodipin. Data dapat dilihat pada lampiran 2. Informasi terkait penggunaan FeSO_4 yang terdapat dalam Kriteria Beer adalah dosis $>325\text{mg/hari}$ tidak dapat secara bermakna meningkatkan jumlah obat yang diserap, namun dapat meningkatkan resiko terjadinya konstipasi. Pasien menggunakan FeSO_4 dengan dosis $3 \times 200\text{mg/hari}$. Data dapat dilihat pada Lampiran 8, 9 dan 10.

Walaupun pada kriteria Beer tidak ditemukan tentang ADR berupa diare yang dapat muncul terkait penggunaan FeSO_4 ini, dapat diketahui dari Martindale, 2007

yang menyatakan bahwa efek dari sediaan oral dari FeSO_4 kadang-kadang akan menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan seperti nyeri *abdominal* (perut) disertai pusing dan muntah. ADR lain terhadap saluran pencernaan yang dapat terjadi adalah diare atau konstipasi. ADR ini dapat dikurangi dengan mengonsumsi FeSO_4 bersama makanan atau setelah makan (bukan pada saat perut kosong) atau dengan jalan mengawali terapi dengan dosis terkecil, kemudian baru ditingkatkan secara bertahap.

Hindari penggunaan selama lebih dari 6 bulan pada pasien geriatri, kecuali pada pasien yang mengalami pendarahan terus menerus. Hindari penggunaan bersamaan antara terapi oral dan parenteral. Hindari juga penggunaan pada penyakit terganggunya penyimpanan dan absorpsi zat besi, contoh : *haemochromatosis* (kelainan yang menyebabkan tubuh menyerap besi yang berlebih dari makanan) dan *haemoglobinopathies* (gangguan darah karena perubahan secara genetika struktur hemoglobin). Penggunaan juga harus dihindari pada penyakit saluran pencernaan, contoh : *inflammatory bowel disease* (penyakit inflamasi pada usus); *intestinal strictures* (penyempitan pada saluran usus); *peptic ulcer disease* (penyakit tukak lambung); enteritis dan *ulcerative colitis* (colitis dengan luka bernanah).

Sulfa ferosus (FeSO_4) bekerja dengan jalan memfasilitasi transport O_2 oleh hemoglobin. Obat ini digunakan sebagai sumber zat besi, dimana obat ini akan menggantikan zat besi yang ditemukan pada hemoglobin, myoglobin dan enzim-enzim lainnya (Martindale, 2007).

Beberapa interaksi obat potensial dapat terjadi terkait penggunaan sulfa ferosus, walaupun interaksi tidak terjadi pada pasien no.4 ini, namun untuk kasus-kasus serupa kemungkinan interaksi obat ini harus diwaspadai. Interaksi obat dengan makanan/minuman akan terjadi jika FeSO_4 digunakan bersamaan dengan gandum, the kopi, telur dan susu. Penggunaan bersamaan FeSO_4 dengan beberapa makanan/minuman tersebut akan menurunkan absorpsi dari FeSO_4 . Peningkatan absorpsi akan terjadi jika FeSO_4 digunakan bersama dengan vitamin C (Martindale, 2007).

Interaksi FeSO_4 dengan obat-obat lain seperti antasida, kolestiramin, agen penyekat pompa proton akan menurunkan absorpsi dari FeSO_4 . Penggunaan bersamaan FeSO_4 dengan antibiotik tetrasiklin akan menurunkan absorpsi kedua obat ini. Respon yang tertunda dari zat besi akan terjadi jika digunakan bersama dengan kloramfenikol. Efek farmakologis dari FeSO_4 akan berkurang jika digunakan bersama dengan levotiroksin. Penurunan absorpsi dari obat golongan flouoroquinolon, levodopa metildopa dan penicilamin juga akan terjadi jika digunakan bersama FeSO_4 (Martindale, 2007).

Selain dari 5 kasus ADR aktual yang telah dijelaskan sebelumnya, yang disebabkan oleh penggunaan obat golongan benzodiazepin yaitu alprazolam, golongan penghambat saluran kalsium yaitu amlodipin dan preparat besi yaitu FeSO_4 , masih terdapat 3 jenis obat lain yang tergolong kepada Kriteria Beer, 2003 yang telah digunakan oleh pasien yang dirawat inap pada Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang. Obat-obat tersebut potensial menyebabkan ADR.

4.2.8 NSAID

Pertama adalah obat yang termasuk kedalam golongan obat NSAID (*Non Steroid Antiinflammation Drugs*). NSAID bekerja dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim siklooksigenase memegang peranan penting dalam biosintesa prostaglandin. Penghambatan COX-1 terkait dengan terjadinya ADR terhadap saluran pencernaan, penggunaan COX-2 selektif akan menurunkan efek obat merugikan terhadap saluran pencernaan (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

NSAID digunakan sebagai obat analgetik dan antipiretik. Beberapa diantara keluhan yang dapat diatasi menggunakan obat-obat yang tergolong kepada NSAID antara lain : antiinflamasi pada arthritis dan osteoarthritis, nyeri pada arthritis, osteoarthritis dan post-operatif, demam, migraine dan menorrhagia / nyeri haid (Martindale, 2007 dan Goodman & Gilman, 2008).

NSAID memiliki efek antipiretik dan dapat digunakan untuk mengobati demam. Demam disebabkan oleh peningkatan kadar prostaglandin E₂, yang kemudian merangsang neuron *thermoregulation* (pengontrol suhu) yang terdapat di hipotalamus. Antipiretik bekerja dengan jalan menghambat enzim COX, yang kemudian akan menyebabkan penghambatan biosintesa prostanoid PGE₂ (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

NSAID juga dapat digunakan sebagai antiplatelet. Aspirin merupakan satu-satunya NSAID yang dapat menghambat COX-1 secara reversible, dan digunakan

sebagai obat penghambat agregasi platelet. Efek tersebut digunakan untuk pengobatan arterial thrombosis dan pencegahan terhadap resiko kejadian merugikan pada penyakit jantung. Penghambatan agregasi platelet oleh aspirin dilakukan dengan penghambatan tromboksan-A (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

Walaupun banyak keluhan dapat diatasi menggunakan NSAID, namun obat ini memiliki beberapa kekurangan dan potensial menyebabkan ADR. (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008). Menurut Kriteria Beer tahun 2003 beberapa efek obat merugikan yang dapat muncul terkait penggunaan NSAID antara lain : pendarahan pada saluran pencernaan, gagal ginjal, tekanan darah tinggi dan gagal jantung.

Efek obat merugikan yang kemungkinan terjadi terkait penggunaan NSAID tergantung kepada dosis obat yang dikonsumsi, dan pada sebagian kasus resiko penggunaan NSAID ini dapat menyebabkan tukak lambung, pendarahan saluran pencernaan dan kematian. Diperkirakan 10-20 % pasien yang mengkonsumsi NSAID mengalami dyspepsia dan penggunaan NSAID yang menyebabkan reaksi obat merugikan terhadap saluran pencernaan bagian atas diperkirakan terjadi terhadap 103.000 pasien yang dirawat di rumah sakit. Sejumlah 16.500 kematian setiap tahun diperkirakan terjadi di Amerika karena NSAID dan 43 % pasien yang masuk IGD (Instalasi Gawat Darurat) RS disebabkan oleh NSAID (Martindale, 2007).

ADR utama terkait penggunaan NSAID adalah iritasi pada saluran pencernaan. Hal ini terjadi karena 2 sebab utama, yaitu : (1) molekul obat NSAID yang bersifat

asam secara langsung dapat mengiritasi lambung, dan (2) penghambatan COX-1 dan COX-2 menurunkan level proteksi dari prostaglandin terhadap saluran pencernaan. Penghambatan sintesa prostaglandin pada saluran pencernaan menyebabkan peningkatan sekresi asam lambung dan mengurangi sekresi bikarbonat serta penurunan sekresi mucus (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

NSAID juga menghasilkan ADR terhadap ginjal. Mekanisme terjadinya ADR terhadap renal terkait perubahan haemodinamik ginjal (aliran darah), yang dimediasi oleh prostaglandin. Prostaglandin secara normal dalam tubuh menyebabkan vasodilasi arteriol afferent dari glomerulus. Efek ini kemudian akan membantu mempertahankan perfusi glomerulus normal dan GFR (*Glomerular Filtration Rate*), indikator dari fungsi ginjal. Pada gagal ginjal, efek ini penting untuk dipertimbangkan. Pada keadaan gagal ginjal, akan terjadi usaha dari ginjal untuk mempertahankan tekanan perfusi ginjal dengan meningkatkan kadar angiotensin II.

Dengan terjadinya peningkatan kadar ini, angiotensin II juga akan menyebabkan konstriksi terhadap arteriol afferent menuju glomerulus sebagai tambahan dari efek normalnya yaitu konstriksi arteriol eferen. Prostaglandin menyebabkan dilatasi pada arteriol afferent. Jika menggunakan obat golongan NSAID, yang akan menghambat prostaglandin, terutama pada keadaan gagal ginjal, dapat menyebabkan konstriksi dari arteriol afferent dan penurunan tekanan perfusi ginjal (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

NSAID selain dari aspirin dosis rendah, terkait dengan terjadinya peningkatan resiko terjadinya gagal jantung asimtomatis pada pasien tanpa sejarah penyakit jantung. Pada pasien tersebut, penggunaan NSAID (selain dari aspirin dosis rendah) dapat menyebabkan resiko terjadi gagal jantung sampai 10 kali lipat. NSAID diperkirakan bertanggung jawab terhadap 20 persen kejadian perawatan pasien ke RS karena penyakit gagal jantung. Pada pasien yang telah menderita penyakit gagal jantung, NSAID meningkatkan mortalitas dengan resiko kejadian 1,2-1,3 jika menggunakan naproxen dan ibuprofen, 1,7 untuk rofecoxib dan celecoxib dan 2,1 untuk diklofenak (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

Interaksi obat yang potensial terjadi terkait penggunaan NSAID antara lain: (1) NSAID dapat menurunkan aliran darah ginjal, sehingga dapat menurunkan efektivitas diuretik dan menghambat eliminasi lithium dan methotrexate; (2) NSAID dapat menyebabkan hipokoagulasi, yang kemungkinan akan menyebabkan reaksi obat merugikan yang serius jika dikombinasi dengan obat lain yang bekerja menurunkan pembekuan darah, seperti warfarin dan (3) NSAID dapat juga memperparah hipertensi (tekanan darah tinggi) dan mengantagonis efek obat antihipertensi seperti inhibitor ACE (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

Walaupun pada penelitian yang dilakukan pada pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/ SMF RSUP.DR.M.Djamil Padang ini hanya ditemukan satu kasus PIP dan tidak terjadi ADR aktual, namun penggunaan NSAID pada pasien geriatri dapat menghasilkan ADR yang bermakna seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

Sehingga penggunaan NSAID pada pasien geriatri haruslah dengan pertimbangan terbaik, *benefit and risk* (keuntungan dan kerugian).

4.2.9 Amitriptilin

Obat lain yang juga masuk kedalam Kriteria Beer tahun 2003 yang digunakan oleh pasien geriatri rawat inap di Bagian/SMF RSUP.DR.M.Djamil Padang yang tergolong kepada kejadian PIP adalah amitriptilin. Amitriptilin merupakan antidepresan trisiklik (TCA). Amitriptilin secara luas digunakan dan memiliki efikasi yang setara dengan SSRI terbaru dalam penanganan depresi. Antidepresan trisiklik seperti amitriptilin dibentuk dari senyawa fenotiazin yang terkait dengan klorpromazin seperti namanya, senyawa ini memiliki struktur tiga cincin. TCA menghambat *reuptake* neuronal dari noradrenalin pada SSP dan menghambat *reuptake* serotonin (5-HT). Pencegahan *reuptake* dari NT monoamin ini, yang mempotensiasi efeknya di otak, yang terkait dengan aktivitas antidepresan. TCA juga memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik dan histamin-H1 (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

Amitriptilin segera diabsorpsi dengan sempurna pada saluran pencernaan, dan konsentrasi puncak plasma terjadi sekitar 6 jam setelah pemberian oral. Amitriptilin mengalami metabolisme lintas pertama secara bermakna dan didemetilasi di hati oleh isoenzim sitokrom P450 menjadi metabolit aktifnya yaitu nortriptilin. Waktu paruh dari amitriptilin adalah 9 sampai 25 jam. Amitriptilin digunakan untuk pengobatan depresi mayor, nyeri kronis, migrain kronis, insomnia, nyeri neurologik dan sindrom

kelelahan kronis Karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, amitriptilin jarang digunakan sebagai antidepresan pada pasien geriatri (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

Sebagian besar ADR yang disebabkan oleh amitriptilin dan antidepresan trisiklik lainnya disebabkan oleh efek antimuskariniknya. Efek antimuskariniknya relatif sering terjadi dan terjadi sebelum efek antidepresannya tercapai. Efek ini antara lain : mulut kering, konstipasi yang sering menyebabkan paralisa ileus, retensi urin, pandangan kabur dan gangguan akomodasi, peningkatan tekanan intra-okular dan hipertermia (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008).

ADR yang umum muncul pada pasien usia lanjut adalah kebingungan, halusinasi dan delirium. Hipotensi ortostatik dan takikardia dapat terjadi pada pasien tanpa sejarah penyakit jantung, dan hal ini dapat bermasalah pada pasien usia lanjut (Martindale, 2007; Goodman dan Gilman, 2008). Menurut Kriteria Beer tahun 2003, ADR amitriptilin yang kemungkinan muncul akibat penggunaan amitriptilin terjadi karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, amitriptilin jarang digunakan sebagai antidepresan pada pasien geriatri.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Dilaporkan persentase kejadian PIP tidak tergantung diagnosa dan kondisi pada pasien geriatri adalah 24,27 %.
2. Dilaporkan kejadian ADR pada pasien yang mengalami PIP adalah 20%.
3. Kejadian PIP pada pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang serupa dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan di Negara lain.

5.2 Saran

1. Disarankan perlu dilakukan penelitian dan pelaporan rutin oleh apoteker, dokter dan tenaga kesehatan lain tentang PIP dan ADR di Bagian / SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.
2. Disarankan perlu dilakukannya peningkatan kewaspadaan dan kehati-hatian oleh dokter dalam memberikan pilihan terapi obat kepada pasien geriatri yang dirawat di Ruang Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.

3. Disarankan perlu menghindari pemberian terapi obat-obatan yang tergolong kepada Kriteria Beer tahun 2003 kepada pasien geriatri yang dirawat di Ruang Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.
4. Disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang angka kejadian masing-masing kasus PIP dan ADR yang telah dilaporkan, tentunya dengan sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama.



DAFTAR PUSTAKA

- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs., 1992, "*Precautions concerning the use of theophylline*", *Pediatrics*; **89**: 781-3.
- American Society of Hospital Pharmacist., 1993, "*ASHP statement on Pharmaceutical care*", *Am.J. Hosp. Pharm*, 50 : 1720-3.
- American Society of Hospital Pharmacist., 1980, "*ASHP technical assistance bulletin on hospital drug distribution and control*. *AM. J. Hosp Pharm*, 37:1097-103.
- American Society of Health-System Pharmacists., 1995, "*ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting*," *Am. J. Health-Sys.Pharm*, 52, 417-419.
- American Pharmaceutical Association (APhA)., 1995, "*Principles of Practice for Pharmaceutical Care*".
- Becker, R.C dan Alpert, J.S., 1990, "*The impact of medical therapy on hemorrhagic complications following coronary artery bypass grafting*", *Arch Intern Med* 1990; **150**: 2016-21.
- Beers, M.H., 1997, "*Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use By Elderly*", an update, *Arch Intern Med/Vol* 157, 1532-6.
- Beers, M.H dan Ouslander, J.G., 1989, "*Risk factors in geriatric drug prescribing A practical guide to avoiding problems*", *Drugs*, 37:105-12.
- Benson, E dan Webster,J., 1995, "*The tolerarability of amlodipine in hypertensive patients*," *British Journal Clinical Pharmacology*, 39:578P-579P.
- Bhatnagar, S.K., 1984, "*Diabetogenic effects of nifedipine*", *BMJ*; **289**: 19.
- Bootman, J.L., Harrison, D,L., Cox, E., 1997, "*The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities*", *Arch Intern Med*, 157; 2089-2096.
- Byington, R.P., 1997, "*Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events*", *Lancet*; **350**: 1075-6.
- Case, B dan Oszko, M.A., 1991, "*Use of an algorithm to evaluate published reports of adverse drug reactions*," *Am. J. Health-Syst. Pharm*, 48, 121-122.

- Chang, C.M., Pheng-Ying Y. L., Yea-Huei K.Y., Yi Ching Yang., Chun-Feng Wu., Feng-Hwa Lu., 2005, "*Use of the Beers Criteria to Predict Adverse Drug Reactions Among First-Visit Elderly Outpatients*", *Pharmacotherapy Publications* edisi 25(6):831-838.
- Charles, S., 1981, "*Hyperglycaemic effect of nifedipine*", *BMJ*; **283**: 19–20.
- Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C., 1998 "*Pharmaceutical Care Practice*", McGraw-Hill.
- Cockcroft, D.W dan Gault, M.H., 1976, "*Prediction of creatinine clearance from serum creatinin*", *Nephron*, 16:31-41 (PubMed).
- Dawson, A.H dan Whyte, I.M., 1989, "*The assessment and treatment of theophylline poisoning*", *Med J Aust* **151**: 689–93.
- Del Carmen, R.V dan Pringle, M.V., 2006, "*Probable*", www.books.google.co.id.
- Døssing, M, *et al.*, 1989, "*Effect of theophylline and salbutamol on hepatic drug metabolism*", *Hum Toxicol* **8**: 225–8.
- Estacio, R.O, *et al.*, 1998, "*The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension*", *N Engl J Med* 1998; **338**: 645–52. Correction. *ibid.*; **339**: 1339.
- Fialova, D., Topinkova, E., Gambassi, G., Finne-Soveri, H., Johnson, P.V., Carpenter, I., Schroll, M., Onder, G., Sorbye, L.W., Wagner, C., Reissigova, J., Bernabel, R., 2005, "*Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe*," *JAMA* 293:1348-1358.
- Fick, D.M., Cooper, C.W., Wade, W.E., Waller, J.L., Maclean, R.J., Beers, M.H., 2003, "*Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*", *Arch Intern Med*/Vol 163, 2716-2724.
- Gabriel, S.E., Jakkimainen, L., Bombardier, C., 1991, "*Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs:a meta analysis*", *Ann Intern Med* 115;787-96.
- Giugliano, D, *et al.*, 1980, "*Impairment of insulin secretion in man by nifedipine*", *Eur J Clin Pharmacol* **18**: 395–8.
- Goldberg, R.M., Mabee, J., Chan, L., Wong S., 1996," *Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of high-risk population*", *Am J Emerg Med*, 14: 447-50.

- Gruchalla, R., 2000, "*Understanding drug allergies*", J. Allergy Clin Immunol, 105 Suppl 6:37-44.
- Gruchalla, R., 2003, "*Drug allergy,*" . Allergy Clin Immunol, 111 Suppl 5:48-59.
- Guyton, A.C dan Hall, J.E., 2006, "*Textbook Of Medical Physiology*".
- Ha, H.R *et al.*, 1995, "*Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450*", Br J Clin Pharmacol 1995; **39**: 321-6.
- Hepler, C.D dan Strand, L.M., 1990, "*Oportunities and Responsibilities in Pharmaceuticare Care*", Am J. Hosp Pharm, 47 : 533-43.
- Hotchkiss, R.S dan Irene E. Karl., 2003, "*The Pathophysiology and Treatment Of Sepsis*, The New England Journal Of Medicine, Januari.
- Inman, W.H.W., 1986, "*Monitoring for drug safety*". 2nd ed. Lancaster, MTP Press.
- Juurlink, D.N., Mamdami, M., Koop, A., 2003, "*Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity*", JAMA 289:1652.
- Kaplan, R.C, *et al.*, 2000, "*Use of calcium channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding*", Arch Intern Med **160**: 1849-55.
- Karch, F.E dan Lasagna, L., 1975, "*Adverse drug reaction : A critical review,*" J. Am. Med. Assoc, 234, 1236-1241.
- Kaysen, G.A dan Myers, B.D., 1985, "*The Aging Kidney,*" Clinics in Geriatric Medicine 1 : 207-222.
- Kessler, D.A., 1993, "*Introducing MedWatch, using FDA form 3500, a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems,*", JAMA, 269: 2765-8.
- Kirch, W, *et al.*, 1983, "*Einfluss von cimetidin und ranitidin auf pharmakokinetik und antihypertensiven effekt von nifedipin*", Dtsch Med Wochenschr **108**: 1757-61.
- Kirch, W, *et al.*, 1985, "*Ranitidine increases bioavailability of nifedipine*", Clin Pharmacol Ther **37**: 204.

- Kirch W, *et al.*, 1989, "*Negative effects of famotidine on cardiac performance assessed by noninvasive hemodynamic measurements*", *Gastroenterology* **96**: 1388-92.
- Koh Yvone., Fatimah Bte,M.K., Li Shu Chuen., 2005, "*Drug-Related Problem In Hospitalized Patients On Polypharmacy : The Influence Of Age And Gender*", Department Of Pharmacy, National University Of Singapore, Alexandra Hospital.
- Kohn, L., Corrigan J., Donaldson M., 1999, "*Eds To Err Is Human: Building a Safer Health System*". Washington, DC: National Academy Press; 1999. Available at: http://books.nap.edu/html/to_err_is_human/. Accessed March 14, 2001.
- Lahav, M dan Arav, R., 1989, "*Diltiazem and thrombocytopenia*", *Ann Intern Med*, **110**: 327.
- Lancot, K.L dan Naranjo, C. A., 1995, "*Comparison of the Bayesian approach and single algorithm for assessment of adverse drug events*," *Clin. Pharmacol. Ther*, **58**, 692-698.
- Laporte, J.R, *et al.*, 1998, "*Fatal aplastic anaemia associated with nifedipine*", *Lancet*, **352**: 619-20.
- Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N., 1998, "*Incidence of adverse drug reactions in hospitalize patients: a meta-analysis of prospective studies*", *JAMA*, **279**:1200-1205.
- Lee Anne, *et al.*, 2001, "*Adverse Drug Reactions*", Pharmaceutical Press.
- Lowenthal, D.T., 1990, "*Clinical Pharmacology*," The Merck Manual of Geriatrics, ed W.B.Abrams and R. Berkow (Rahway, N.J, Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, 181-199.
- Mangoni, A.A dan Jacson, S.H.D, 2003, "*Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications*", *Br J Clin Pharmacol* **57**: 6-14.
- Martindale., 2007, "*The complete drug reference*", Pharmaceutical Press.
- Martono, H dan Pranaka, K., "*Geriatrics*" edisi 2, 2009
- Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G., Edwards, I.R, *et al*, 1997, "*Principles of signal detection in pharmacovigilance*," *Drug Saf* **16**: 355-65.

- Michalets, E.L dan Jackson. D.V., 1997, "*Diltiazem-associated thrombocytopenia*". Pharmacotherapy, 1997; **17**: 1345–8.
- Minton, N.A dan Henry, J.A., 1996, "*Acute and chronic human toxicity of theophylline*", Hum Exp Toxicol, **15**: 471–81.
- Naisbitt, D. J., Farrell, J., Wong, G., Dipta, J.H., Dodd, C., Hopkins, J ., 2003, "*Characterization of drug-specific t-cells in lamotrigine hypersensitivity*", Journal Allergy Clin immunol, **111**: 1393-403.
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., 1981, "*A method for estimating the probability of Adverse drug reaction*," Clin. Pharmacol Ther., **30**, 239-245.
- Niwata, S., Yamada, Y., Ikegami, N., 2006, "*Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities*," BMC geriatrics.
- Olson, K.R, *et al.*, 1985, "*Theophylline overdose: acute single ingestion versus chronic repeated overmedication*", Am J Emerg Med, **3**: 386–94.
- Onrot, J, *et al.*, 1986, "*Reduction of liver plasma flow by caffeine and theophylline*", Clin Pharmacol Ther, **40**: 506–10.
- Ośmiałwska, Z, *et al.*, 1990, "*Effect of nifedipine monotherapy on platelet aggregation in patients with untreated essential hypertension*", Eur J Clin Pharmacol **39**: 403–4.
- Pahor, M, *et al.*, 1996, "*Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old*", Lancet **347**: 1061–5.
- Parker, C. W., 1975, "*Drug allergy*," New Engl. J. Med, **292**, 511-514.
- Perwitasari, D.A., Woro Supadmi., Selvi Septiyanti., 2007, "*Drug Related Problems Of Geriatric Inpatients Based On Beers Criteria In A Hospital Of Sukabumi Januari-Maret, 2007*", Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia.
- Rawlins, M.D., Thomson, J.W., 1991, "*Mechanisms of adverse drug reaction*", in : Davies, D.M, editor. Textbook of adverse drug reaction. IVth ed. Oxford University Press, 18-45

- Regestein, Q.R., 1984, "*Treatment of Insomnia in the Elderly*," in Clinical Geriatric Psychopharmacology, ed. C. Salzman (New York: McGraw-Hill International Book Co., 1984), 149–170; and G.D. Mellinger and M.B. Balter, "Psychotherapeutic Drugs: A Current Assessment of Prevalence and Patterns of Use," in Society and Medication: Conflicting Signals for Prescribers and Patients, ed. J.P. Morgan and D.V. Kagan (Lexington, Mass.: Lexington Books, 1983), 137–154.
- Renwick, A.G, *et al.*, 1987, "*Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine*", Eur J Clin Pharmacol **32**: 351–5.
- Rovers J.P., Jay D., Currie., Hagel, H.P., McDonough, R.P., Sobotka, J.L., 2003, "*A Practical Guide to Pharmaceutical Care*" Second Edition, American Pharmaceutical Association, Washington D.C.
- Royer, R.J., 1997, "*Mechanism of action of adverse drug reaction; an overview*," Pharmacoepidemiol Drug Saf, Suppl. 3:S43-S50
- Schumock, G.T dan Thorton, J.P., 1992, "*Focusing on the preventability of adverse drug reactions*," Hosp. Pharm., 27, 538.
- Schwartz, J.B, *et al.*, 1988, "*Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics*", Clin Pharmacol Ther **43**: 673–80.
- Shannon, M., 1999, "*Life- threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis*", Arch Intern Med, **159**: 989–94.
- Shannon, M dan Lovejoy, FH., 1992, "*Effect of acute versus chronic intoxication on clinical features of theophylline poisoning in children*", J Pediatr, **121**: 125–30.
- Shannon, M., 1993, "*Predictors of major toxicity after theophylline overdose*", Ann Intern Med, 1993; **119**: 1161–7.
- Shargel, L and Andrew, B.C., 1985, "*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*" Appleton-Century-Crofts.
- Shetty, H dan Woodhouse, K., 1997, "*Geriatry in Clinical Pharmacy and Therapeutic*", in "*Clinical Pharmacy and Therapeutics*" by Roger Walker and Clive Edwards.
- Siregar Charles J.P dan Endang Kumolosasi., 2006, "*Farmasi Klinik - Teori dan Penerapan*", Penerbit EGC Jakarta, hal 238.

- Smith, S.R, *et al.*, 1987, "*Ranitidine and cimetidine: drug interactions with single dose and steady-state nifedipine administration*", Br J Clin Pharmacol **23**: 311-15.
- Steel, K., Gertman, P.M., Crescenzi, C, *et al.*, 1981 "*Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital*", New England journal Medicine, 304: 638-42.
- Stephen Jackson., Paul Jonsen., Arduino Mangoni., 2009, "*Prescribing for elderly patients*," John Wiley & Son Ltd.
- Steward, R.B dan Cooper, J.W., 1994, "*Polypharmacy in the aged : Practical solutions*", Drug Aging, 4:449-61 (PubMed).
- Strom, B.L., 1994 "*Pharmacoepidemiology*", New York : John Wiley and Son, England.
- Sudigdo, S., Ismael, S., 2008, "*Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*", Edisi 3, 2008.
- Tatti, P, *et al.*, 1998, "*Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM Diabetes Care*", 1998; **21**: 597-603.
- Tinetti, M., 2003, "*Preventing falls in elderly persons*", New Eng J Med, 384 : 42-9
- Tomechko, M.A., Stand, L.M., Marley, P.C., Cipolle, R.J, Q and A, 1995, "*from the pharmaceutical care project in Minnesota*", Am Pharm, NS 35 (4) : 30-4.
- Upton, R.A., 1991, "*Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication*", Clin Pharmacokinetics, **20**: 66-80 (part I) and 135-50 (part II).
- Usalan, C, *et al.*, 1999, "*Severe thrombocytopenia associated with amlodipine treatment*", Ann Pharmacother 1999; **33**: 1126-7.
- Van Leen M.W.V, *et al.*, 2007, "*Prevention Of NSAID Gastropathy In Elderly Patients. An Observational Study In General Practice And Nursing Homes*", Oxford University Press, May 2007.
- Veggeland, T dan Siggurd, dyb., 2007, "*The Contribution Of A Clinical Pharmacist To The Improvement Of Medication at A Geriatric Hospital Unit in Norway*", Juli, 2007
- Vervloet, C dan Durham, S., 1998, "*ABC of Allergies Adverse Reaction to Drugs*", BMJ 316:1511-4, 1998.

- Viswanathan, H., Bharmal, M., Thomas, J., 2005, "*Prevalence and correlates of potentially inappropriate prescribing among ambulatory older patients in the year 2001 : comparison of three explicit criteria*," Clin Ther, 27 : 88-99.
- Vittorio, M., Christine, W.H., Poston, S., Liu-Chen, X., Diamond, J., Arenson, C., 2006, "Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients in 2 Outpatient Setting," American Journal of Medical Quality.
- Walker, R dan Edward, C., 1997, "*Clinical Pharmacy and Therapeutics*", 1997.
- Wayne, A.R., Marie, R.G., Ronald, I.S., 1990, "*Adverse Drug Reaction And The Elderly*", Health Affairs; 9, No.3 (1990) : 114-122.
- Winther, K, *et al.*, 1990, "*Dose-dependent effects of verapamil and nifedipine on in vivo platelet function in normal volunteers*", Eur J Clin Pharmacol 1990; **39**: 291-3.
- World Health Organization., 1975, "*Requirements for Adverse Drug Monitoring*", Geneva, Switzerland.
- WHO., 2002, "*Safety of Medicines A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions, Departement of Essensial Drugs and Medicines Policy*", World Health Organization, Geneva : 7-13.
- www.wictionary.com
- www.parkinsons-information-exchange-network online.com/drug db/018.html
- Zezulka, A.V, *et al.*, 1984, "*Diabetogenic effects of nifedipine*". BMJ 1984; **289**: 437-8.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel 2. Lembar Pengumpulan Data

No.RM		Nama Lengkap		Jenis Kelamin P/L		Umur ...thn...bln...hr	
Tanggal berobat		Alamat Rumah		Pekerjaan		Berat Badan	
Riwayat Penyakit				Diagnosa			
<div></div>							
Terapi yang diberikan		Sediaan			Dosis Sehari	Rute	Indikasi
No	Nama Obat (Dagang/Generik)	Bentuk	Kekuatan				
Alergi terhadap : 1. 2. 3.							
Data Klinik / Laboratorium yang penting							
CATATAN :							

Lampiran 2. Tabel 3. Lembar Pelaporan *Adverse Drug Reaction* (Naranjo *et al*, 1981)

Apoteker :	
Data Pasien :	
No.RM :	Alamat :
Umur :	Sex :	* P / L
Tanggal terjadi ADR :	
Obat penyebab ADR (termasuk dosis, interval pemberian, rute, lama penggunaan, diagnosa penggunaan) :		
Deskripsi ADR yang muncul (termasuk hasil laboratorium pendukung) :		
.....		
Apakah terdapat pengobatan lain dan keadaan penyakit lain yang mungkin menjadi penyebab/tambahan terjadinya ADR? *Ya Tidak		
Apakah ADR terkait dengan dosis penggunaan? Ya Tidak		
Apakah ADR terjadi sebelum pengobatan? Ya Tidak		
Apakah ADR terjadi setelah pemberian obat kembali? Ya Tidak		
Hasil :	Kematian (tanggal :)**	
 Membahayakan jiwa	
 Menyebabkan perawatan RS atau memperpanjang lama perawatan RS	
 Cacat	
 Cacat janin bawaan	
 Memerlukan intervensi untuk mencegah kerusakan permanen	
 Lain-lain	
Probabilitas : menunjukkan <i>definite</i> (sangat dapat mungkin) (9)	
 menunjukkan <i>probable</i> (dapat mungkin) (5-8)	
 menunjukkan <i>Possible</i> (mungkin) (1-4)	
 menunjukkan <i>doubtful</i> (diragukan) (< 0)	
Intervensi : Menghubungi dokter	
 Menghubungi perawat ruangan	
 Catatan kemajuan	
 Tidak	
* Lingkari pilihan		
** Contreng pilihan		
Lanjutan.....		

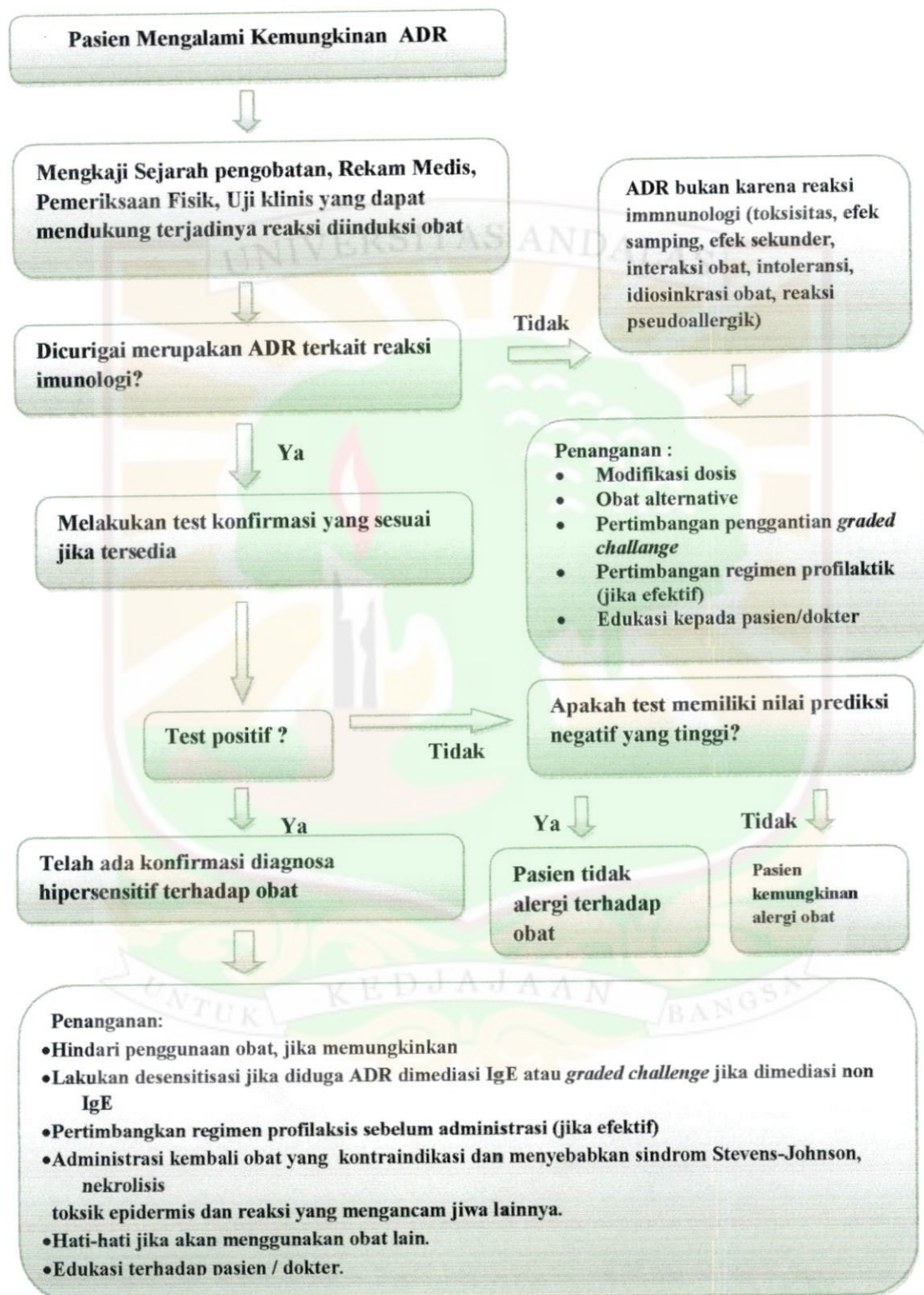
No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Tahu
1	Apakah ada laporan meyakinkan terdahulu tentang reaksi?	+1	0	0
2	Apakah kejadian merugikan timbul setelah obat yang dicurigai dikonsumsi/ diberikan?	+2	-1	0
3	Apakah reaksi merugikan membaik apabila obat dihentikan atau suatu antagonis tertentu dikonsumsi atau diberikan?	+1	0	0
4	Apakah reaksi merugikan timbul kembali apabila obat diberikan kembali?	+2	-1	0
5	Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ?	-1	+2	0
6	Apakah reaksi timbul kembali apabila suatu placebo diberikan?	-1	+1	0
7	Apakah obat dideteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi toksis?	+1	0	0
8	Apakah reaksi lebih parah apabila dosis ditingkatkan atau kurang parah apabila dosis dikurangi?	+1	0	0
9	Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip terhadap obat yang sama atau mirip dalam pemaparan terdahulu?	+1	0	0
10	Apakah peristiwa merugikan ditegaskan oleh bukti objektif?	+1	0	0
Skor total :				

Lampiran 3. Kriteria Schumock dan Thornton untuk menentukan preventabilitas

ADR (Kannika Inpra, 2002)

No	Pertanyaan	Ya/Tidak
1	Apakah dosis, rute dan frekuensi pemberian tidak tepat untuk umur, berat dan jenis penyakit pasien?	
2	Apakah dibutuhkan TDM atau data tes laboratorium lain yang tidak ditampilkan?	
3	Apakah obat yang terlibat dalam ADR tidak dipertimbangkan terlebih dahulu tepat diberikan kepada pasien dengan kondisi kliniknya?	
4	Apakah ada sejarah alergi pada penggunaan obat terdahulu?	
5	Apakah ada interaksi obat terlibat dalam reaksi ini?	
6	Adakah kadar serum toksik terdeteksi?	
7	Apakah ada keterlibatan ketidakpatuhan pada reaksi yang telah terjadi ?	

Lampiran 4. Gambar 3. Algoritma Untuk Penanganan ADR. (Gruchalla R, 2000)



Lampiran 5. Kriteria Beer Untuk Ketidaktepatan Pengobatan Yang Potensial

Terjadi Pada Pasien Geriatri : Tidak Tergantung Diagnosa dan Kondisi.

Obat	Permasalahan	Tingkat Keparahan
Propoxyphene (Darvon®) dan produk kombinasi (Darvon dengan ASA, Dar von-N®, dan Dar vocet-N®)	Menghasilkan efek analgetik yang lebih rendah dibandingkan Asetaminofen, dan menghasilkan reaksi obat merugikan seperti obat narkotik lainnya.	Rendah
Indometasin (Indocin® dan Indocin SR®)	Dari semua NSAID, obat ini menghasilkan efek obat merugikan terhadap SSP yang paling besar.	Tinggi
Pentazosin (Talwin®)	Analgetik narkotik yang menghasilkan efek obat merugikan terhadap SSP yang paling besar, termasuk kebingungan, dan halusinasi, jika dibandingkan dengan obat narkotik lainnya . Sebagai tambahan, obat ini memiliki efek gabungan agonis dan antagonis.	Tinggi
Trimetobenzamid (Tigan®)	Merupakan obat antiemetik yang kurang efektif dan dapat menyebabkan efek obat merugikan berupa efek ekstrapiramidal.	Tinggi
Relaksan otot polos dan antispasmodik : metokarbamol (Robaxin®), carisoprodol® (Soma®), chlor zoxazone (Paraflex®), metaxalone (Skelaxin®), cyclobenzaprine (Flexeril®), dan oxybutynin (Ditropan®). Jangan gunakan sediaan lepas lambat Ditropan XL®.	Sebagian besar relaksan otot polos dan obat antispasmodik tidak dapat ditoleransi oleh pasien geriatri, karena dapat menyebabkan efek obat merugikan yaitu antikolinergik, sedasi dan keletihan. Sebagai tambahan, kemanjurannya pada dosis yang dapat ditoleransi oleh pasien geriatri masih dipertanyakan.	Tinggi

Flurazepam (Dalmane®)	Hipnotik benzodiazepin memiliki waktu paruh yang sangat panjang pada pasien geriatri (sering beberapa hari), menghasilkan efek sedasi yang panjang dan meningkatkan kejadian jatuh dan patah tulang. Lebih dianjurkan untuk menggunakan benzodiazepin kerja menengah dan kerja pendek.	Tinggi
Amitriptilin (Elavil®), chlordiazepoxide-amitriptilin(Limbitrol®), and perphenazine-amitriptyline (Triavil®, Mutabon-D, Mutabon-M)	Karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, amitriptilin jarang digunakan sebagai antidepresan pada pasien geriatri.	Tinggi
Doksepin (Sinequan®)	Karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, doksepin jarang digunakan sebagai antidepresan pada pasien geriatri.	Tinggi
Meprobramat (Miltown®, Equanil®, Decamidon®)	Merupakan ansiolitik yang memiliki efek adiksi dan sedasi yang paling tinggi. Bagi yang menggunakan meprobramat untuk periode waktu yang lama dapat mengalami ketergantungan dan harus dihentikan perlahan.	Tinggi
Dosis dari benzodiazepin kerja singkat: dosis lebih besar dari lorazepam 3mg (Ativan®) ; oxazepam 60 mg (Serax®); alprazolam 2 mg (Xanax®) ; temazepam 15 mg (Restoril®) ; dan triazolam 0.25 mg (Halcion®),	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepine terhadap pasien geriatri, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Tinggi
Benzodiazepin kerja panjang; chlordiazepoxide (Librium®), chlordiazepoxide-	Obat ini memiliki waktu paruh yang panjang pada pasien geriatri (umumnya beberapa hari), memperpanjang efek sedasi dan dapat meningkatkan resiko jatuh dan fraktur. Jika memang diperlukan terapi	Tinggi

amitriptyline (Limbital®) clidinium-chlordiazepoxide (Librax®), diazepam (Valium®), quazepam (Doral®), halazepam (Paxipam®), dan chlorazepate (Tranxene®)	dengan benzodiazepin, lebih dianjurkan penggunaan benzodiazepin kerja pendek atau menengah.	
Disopyramide (Norpace® dan Norpace CR®)	Dari seluruh obat anti aritmia, obat ini menghasilkan efek inotropik negatif paling potent sehingga dapat menginduksi gagal jantung pada pasien geriatri. Obat ini juga merupakan antikolinergik kuat. Pilihan pengobatan, harus digunakan obat antiaritmia lain yang lebih aman.	Tinggi
Digoxin (Lanoxin®) (tidak boleh melebihi dosis 0.125 mg/hari kecuali jika digunakan untuk pengobatan atrial aritmia	Penurunan klirens ginjal dapat menyebabkan peningkatan resiko terjadi efek toksis.	Rendah
Dipyridamole kerja singkat (Persantine®). Jangan gunakan dipyridamole kerja panjang (bekerja lebih baik pada pasien geriatri) kecuali untuk pasien dengan katup jantung buatan.	Dapat menyebabkan hipotensi orthostatik.	Rendah
Metildopa (Aldomet®) dan metildopa-hidroklortiazid (Aldoril®)	Dapat menyebabkan bradikardia dan memperparah depresi pada pasien geriatri.	Tinggi

Reserpin pada dosis > 0.25 mg	Dapat menginduksi terjadinya depresi, impotensi, sedasi dan hipotensi ortostatik	Rendah
Chlorpropamide (Diabinese®)	Pada pasien geriatri waktu paruh obat lebih panjang dan dapat menyebabkan hipoglikemia dalam waktu yang lebih panjang juga. Obat ini merupakan satu-satunya obat oral hipoglikemia yang dapat menyebabkan SIADH (<i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion</i>).	Tinggi
Antispasmodik saluran pencernaan dicyclomine (Bentyl®), hyoscyamine (Levsin® dan Levsinex®), propantheline (Pro-Banthine®), alkaloid beladon (Donnatal® dan lain-lain), dan clidinium-chlordiazepoxide (Librax®)	Obat antispasmodik saluran pencernaan bersifat antikolinergik yang tinggi dan belum jelas keefektifannya. Obat ini harus dihindari (terutama untuk penggunaan jangka panjang)	Tinggi
Antikolinergik dan antihistamin: chlorpheniramine (Chlor-Trimeton®), diphenhydramine (Benadryl®), hydroxyzine (Vistaril® dan Atarax®), cyproheptadine (Periactin®), promethazine (Phenergan®), tripelennamine, dexchlorpheniramine (Polaramine®)	Semua obat antihistamin dengan atau tanpa resep dokter kemungkinan memiliki sifat antikolinergik. Lebih dipilih antihistamin yang bersifat non antikolinergik untuk pengobatan reaksi alergi pada pasien geriatri.	Tinggi

Diphenhydramine (Benadryl®)	Dapat menyebabkan kebingungan dan sedasi. Jangan digunakan sebagai hipnotik dan ketika digunakan untuk pengobatan reaksi alergi dalam keadaan darurat, harus digunakan pada dosis terkecil.	Tinggi
Ergot mesyloids (Hydergine®) dan cyclandelate (Cyclospasmol®)	Tidak efektif pada dosis yang telah diuji.	Rendah
Ferrous sulfate > 325 mg/hari	Dosis >325mg/hari tidak dapat secara bermakna meningkatkan jumlah obat yang diserap, namun dapat meningkatkan resiko terjadinya konstipasi.	Rendah
Semua barbiturat (kecuali fenobarbital) kecuali jika digunakan untuk mengontrol serangan kejang.	Bersifat adiktif kuat dan menyebabkan kejadian efek obat merugikan yang lebih tinggi dibanding kebanyakan obat sedatif dan hipnotik pada pasien geriatri.	Tinggi
Meperidin (Demerol®)	Bukan merupakan obat analgetik oral yang efektif pada dosis yang umum digunakan. Dapat menyebabkan kebingungan dan menimbulkan banyak kerugian dibanding obat narkotika lainnya.	Tinggi
Tiklopidin (Ticlid®)	Tidak lebih baik dari aspirin dalam hal pencegahan pembekuan darah dan kemungkinan bersifat lebih toksik. Gunakan alternatif pengobatan yang lebih aman.	Tinggi
Ketorolak (Toradol®)	Penggunaan jangka pendek dan jangka panjang harus dihindari pada pasien geriatri, karena sebagian besar pasien memiliki kondisi patologis berupa gangguan saluran pencernaan tanpa gejala.	Tinggi

Amfetamin dan obat anoreksia	Obat ini potensial menyebabkan ketergantungan, hipertensi, angina dan infark miokardium.	Tinggi
Penggunaan jangka panjang NSAID yang tidak selektif, seperti : naproxen (Naprosyn®, Avaprox®, dan Aleve®), oxaprozin (Daypro®), dan piroxicam (Feldene®)	Potensial menyebabkan pendarahan pada saluran pencernaan, gagal ginjal, tekanan darah tinggi dan gagal jantung.	Tinggi
Fluoxetine (Prozac®)	Merupakan obat yang memiliki waktu paruh yang panjang dan beresiko dapat menyebabkan rangsangan SSP secara berlebihan , gangguan tidur, dan meningkatkan resiko terjadinya agitasi. Tersedia alternatif obat yang lebih aman.	Tinggi
Penggunaan jangka panjang dari obat pencahar seperti : bisakodil (Dulcolax®), kascara sagrada, dan Neoloid kecuali jika terdapat penggunaan analgetik opioid.	Dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi usus.	Tinggi
Amiodaron (Cordarone®)	Terkait dengan terjadinya masalah interval QT dan meningkatkan resiko terjadinya <i>torsades de pointes</i> . Kurang bermanfaat penggunaannya pada pasien geriatri.	Tinggi
Orfenadrin (Nor flex®)	Menyebabkan reaksi obat merugikan berupa sedasi dan antikolinergik lebih besar dibanding alternatif lain yang lebih aman.	Tinggi
Guanetidin (Ismelin®)	Dapat menyebabkan hipotensi orthostatik. Tersedia alternatif yang lebih aman.	Tinggi
Guanadrel (Hylorel®)	Dapat menyebabkan hipotensi orthostatik.	Tinggi

Cyclandelate (Cyclospasmol®)	Kurang berkhasiat	Rendah
Isoxsurpine (Vasodilan®)	Kurang berkhasiat	Rendah
Nitrofurantoin (Macrochantin®)	Potensial menyebabkan gangguan ginjal. Tersedia alternatif lain yang lebih aman.	Tinggi
Doxazosin (Cardura®)	Potensial menyebabkan hipotensi, mulut kering dan masalah urinasi.	Rendah
Metiltestosteron (Android®, Virilon®, dan Testrad®)	Potensial menyebabkan hipertropi prostat dan gangguan pada jantung.	Tinggi
Tioridazin (Mellaril®)	Menyebabkan efek obat merugikan terhadap SSP dan efek ekstrapiramidal yang besar.	Tinggi
Mesoridazin (Serentil®)	Menyebabkan efek obat merugikan terhadap SSP dan efek ekstrapiramidal yang besar.	Tinggi
Nifedipin kerja pendek (Procardia® dan Adalat®)	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tinggi
Clonidine (Catapres®)	Menyebabkan efek obat merugikan terhadap SSP dan efek ekstrapiramidal yang besar.	Rendah
Minyak mineral	Potential menyebabkan aspirasi (aspirasi adalah masuknya cairan atau bahan asing ke dalam <u>trakea</u> dan <u>paru-paru</u>), dan potensial menyebabkan reaksi obat merugikan	Tinggi
Simetidin (Tagamet®)	Menyebabkan efek obat merugikan terhadap SSP seperti kebingungan.	Rendah
Asam Etakrinat (Edecrin®)	Potensial menimbulkan hipertensi dan gangguan cairan. Tersedia alternatif yang lebih aman.	Rendah

Ekstrak thyroid	Terkait dengan efeknya terhadap jantung. Tersedia alternatif lain yang lebih aman.	Tinggi
Amphetamines (tidak termasuk metilfenidat hidroklorida dan anoreksia).	<i>Adverse effects</i> berupa stimulant SSP.	Tinggi
Estrogen tunggal (oral)	Terbukti potensial bersifat karsinogen (kanker payudara dan endometrium), dan efek kardioprotektif yang kecil pada pasien tua.	Rendah



Lampiran 6. Kriteria Beer Untuk Ketidaktepatan Pengobatan Yang Potensial Terjadi Pada Pasien Geriatri : Tergantung Diagnosa dan Kondisi.

Penyakit / Kondisi	Obat	Permasalahan	Tingkat Keparahan
Gagal ginjal	Disopiramid (Norpace®), dan obat tinggi natrium (natrium dan garam natrium, [alginat, bikarbonat, bifosfat, sitrat, fosfat, salisilat, dan sulfat])	Efek inotropik negatif. Potensial menyebabkan retensi cairan dan memperparah gagal jantung.	Tinggi
Hipertensi	Fenilpropanolamin hidroklorida (ditarik dari pasaran pada tahun 2001), pseudoefedrin; pil diet, dan amfetamin.	Dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, secara sekunder akibat aktivitas simpatomimetik.	Tinggi
Tukak lambung dan duodenum	NSAID dan aspirin > 325 mg (kecuali coxib)	Dapat memperparah tukak lambung dan duodenum yang telah ada atau menyebabkan tukak baru/tambahan.	Tinggi
Kejang atau epilepsi	Klozapin (Clozaril®), klorpromazin (Thorazine®), Tioridazin (Mellaril®), dan Tiotixen (Navane®)	Dapat menurunkan ambang batas kejang	Tinggi
Gangguan pembekuan darah atau mendapatkan terapi antikoagulan	Aspirin, NSAID, dipiridamol (Persantin®), tiklopidin (Ticlid®), dan clopidogrel (Plavix®)	Dapat memperpanjang waktu pembekuan dan meningkatkan nilai INR atau menghambat agregasi platelet, meningkatkan resiko terjadinya pendarahan.	Tinggi
Obstruksi Outflow kandung kemih	Antikolinergik dan antihistamin, antispasmodik saluran pencernaan, relaksan otot polos, oxybutynin (Ditropan®), flavoxate (Urispas®), antikolinergik, antidepresan, dekongestan, dan tolterodin.	Dapat menurunkan aliran urin, menyebabkan retensi urin.	Tinggi

Stres inkontinensia	α -Blockers (Doxazosin®, Prazosin®, dan Terazosin®), antikolinergik, trisiklik antidepresan (imipramin hidroklorida, doxepin hidroklorida, dan amitriptilin hidroklorida), dan benzodiazepin kerja panjang	Dapat menyebabkan poliuria.	Tinggi
Aritmia	Antidepresan trisiklik (imipramin hidroklorida, doxepin hidroklorida, dan amitriptilin hidroklorida)	Terkait dengan efek proaritmia dan kemampuan menghasilkan perubahan interval QT	Tinggi
Insomnia	Decongestan, teofilina, (Theodur®), metilfenidat (Ritalin®), MAOIs, dan amfetamin	Terkait dengan efek rangsangan terhadap SSP	Tinggi
Penyakit parkinson	Metoklopramid (Reglan®), antipsikotik konvensional, dan tacrine (Cognex®)	Terkait dengan efek antidopaminergik/ efek kolinergik.	Tinggi
Gangguan kognitif	Barbiturat, antikolinergik, antispasmodik, dan relaksan otot polos. Stimulan SSP: dextroAmfetamin (Adderall®), metilfenidat (Ritalin®), metamfetamin (Desoxyn®), dan pemolin.	Terkait dengan peningkatan efek terhadap SSP	Tinggi
Depresi	Penggunaan benzodiazepin jangka panjang. Obat simpatolitik : metildopa (Aldomet®), reserpin, dan guanetidin (Ismelin®)	Dapat menyebabkan atau memperparah depresi	Tinggi

Anoreksia dan malnutrisi	Stimulan SSP: DextroAmfetamin (Adderall®), metilfenidat (Ritalin®), metamfetamin (Desoxyn®), pemolin, dan fluoxetine (Prozac®)	Terkait dengan efek penekanan nafsu makan	Tinggi
Pingsan atau jatuh	Benzodiazepin kerja pendek-menengah dan antidepresan trisiklik (imipramin hidroklorida, doxepin hidroklorida, dan amitriptilin hidroklorida)	Dapat menyebabkan ataksia, gangguan fungsi psikomotorik, pingsan, dan kejadian jatuh	Tinggi
SIADH/hiponatremia	SSRI: fluoxetine (Prozac®), citalopram (Celexa®), fluvoxamine (Luvox®), paroxetine (Paxil®), dan sertraline (Zoloft®)	Dapat memperparah atau menyebabkan SIADH.	Rendah
Gangguan kejang	Bupropion (Wellbutrin®)	Dapat menurunkan ambang batas kejang	Tinggi
Obesitas	Olanzapine (Zyprexa®)	Dapat menstimulasi nafsu makan dan meningkatkan berat badan	Rendah
COPD	Benzodiazepin kerja panjang: chlordiazepoxide (Librium®), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbital®), clidinium-chlordiazepoxide (Librax®), diazepam (Valium®), quazepam (Doral®), halazepam (Paxipam®), and chlorazepate (Tranxene®). - blockers: propranolol	Efek obat merugikan terhadap CNS. Dapat menginduksi depresi pernafasan. Dapat menyebabkan dan memperparah depresi pernafasan	Tinggi
Konstipasi kronis	Penghambat Saluran Kalsium, antikolinergik, dan antidepresan tri siklik (imipramin hidroklorida, doxepin hidroklorida, dan amitriptilin hidroklorida)	Dapat memperparah konstipasi.	Rendah

Lampiran 7. Data Karakteristik Populasi, PIP dan ADR

Tabel 4. Persentase Pasien Geriatri Berdasarkan Jenis Kelamin dan Rentang Usia

(n = 103)

Profil Pasien		Jumlah Pasien	Persentase
Jenis Kelamin	Umur (tahun)		
Pria	60-70	28	27,18
	71-80	19	18,44
	>81	2	1,94
	Total	49	47,57
Wanita	60-70	33	32,03
	71-80	17	16,50
	>81	3	2,91
	Total	54	52,42

Tabel 5. Persentase PIP (n=103)

Profil Pasien	Jumlah Pasien	Persentase
PIP tidak tergantung diagnosa & kondisi	25	24,27
Non PIP	78	75,72

Lampiran 7. (Lanjutan)

Tabel 6. Perbandingan PIP Berdasarkan Jumlah Obat Yang Digunakan (n=25)

PIP	Jumlah Pasien	Persentase
1 Jenis Obat	17	68
2 Jenis Obat	8	32

Tabel 7. Perbandingan Persentase PIP Berdasarkan Jenis Obat Yang Digunakan
(n = 25)

Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase
Alprazolam	4	16
Bisakodil	2	8
FeSO ₄	1	4
Amlodipin	9	36
Amitriptilin	1	4
Alprazolam + Bisakodil	3	12
Amlodipin + Amitriptilin	2	8
Amlodipin + Na.diklofenak	1	4
Amlodipin + Bisakodil	1	4
Amlodipin + Alprazolam	1	4

Tabel 8. Persentase ADR (n = 25)

Profil Pasien	Jumlah Pasien	Persentase
ADR	5	20
Non ADR	20	80

Lampiran 8. Tabel 9. Rekapitulasi PIP dan ADR

Pasien	No.RM & Nama	Sex & Umur	Diagnosa	PIP & Dosis	Lama Pakai	Dosis Terapi	Permasalahan	ADR	Skor Naranjo	ADR yang muncul
1	710436 Tn. Srd	L 61	<i>Dyspepsia like ulcer type</i>	Alprazolam 1 x 0,5 mg	6 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari.	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin thd pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Tidak	0	Tidak Ada
2	711314 Tn. .Dj	P 71	CKD stage V ec PNC dengan hidronefrosis + uterolitiasis.	Alprazolam 1 x 0,5 mg	1 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari.	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin thd pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan	Tidak	0	Tidak Ada
3	711733 Tn.Abd	L 68	VES Trigemina Komplikasi CHF	Bisakodil 1 x 2 tab @ 5 mg	1 hari	Konstipasi: 5-10 mg/hari. Pengosongan lambung: 10-20 mg/hari.	Pemakaian lama pada pasien usia lanjut dapat memperparah disfungsi saluran pencernaan.	Tidak	0	Tidak Ada

4	579311 Ny.Mwr	P 60	*Anemia *Bronkopneumonia duplex	Ferrous Sulfat 3 x 200 mg	3 hari	400 mg – 600 mg per hari.	Dosis >325 mg/hari tidak dapat secara bermakna meningkatkan jumlah obat yang diserap, namun dapat meningkatkan resiko tjd konstipasi.	Ya	3	Diare (Non Beer)
5	669152 Ny.Yhd	P 71	*Hipertensi urgensi *Hipertensi heart disease	Amlodipin 1 x 5 mg	7 hari	Dosis awal 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak Ada
				Amitriptilin 2 x 12,5 mg	7 hari	Depresi : Awal 50-75 mg dlm dosis terbagi/tunggal pada malam hari Untuk geriatri 25 mg/hari. Nyeri : Awal 10-25 mg dpt ditingkatkan secara gradual sampai 75 mg	Karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, amitriptilin jarang digunakan sbg antidepresan pada pasien geriatri.	Tidak	0	Tidak Ada
6	648652 Tn.Drls	L 68	*CHF stage II *DM tipe 2 tdk terkontrol *Hipoglikemia ec low intake.	Bisakodil 1 x 2tab @ 5 mg	3 hari	Konstipasi: 5-10 mg Pengosongan lambung: 10-20 mg	Pemakaian lama pada pasien usia lanjut dapat memperparah disfungsi saluran pencernaan.	Tidak	0	Tidak Ada
				Alprazolam 1 x 0,5 mg	7 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Ya	3	Sesak nafas

7	4002222 Tn.Jls	L 65	Hipertensi urgensi	Amlodipin 1 x 5 mg	3 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak Ada
8	709850 Tn.Ham	L 65	Post cystostomi ec retensi urin	Amlodipin 1 x 5 mg	7 hari	Dosis awal: 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Ya	7	Anemia & trombosi- topenia
9	713940 Ny.Asn	P 62	*DM tipe 2 terkontrol diet. *Hematemesis ec susp gastritis erosif ec NSAID *AKI Riffle ec pre-renal *Hipertensi stage II ec essensial *Anemia ec pendarahan akut	Amlodipin 1 x 10 mg	12 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Ya	5	Pendarahan lambung
10	164160 Ny.Zes	P 77	*CHF *AKI Riffle ec pre-renal ec dehidrasi	Bisakodil 1 x 2 tab @ 5 mg	3 hari	Konstipasi: 5-10 mg Pengosongan lambung: 10-20 mg	Pemakaian lama pada pasien usia lanjut dapat memperparah disfungsi saluran pencernaan.	Tidak	0	Tidak ada

				Alprazolam 1 x 0,5 mg	3 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari.	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien geriatri, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan	Ya	8	Sering mengantuk & sering tidur
11	640609 Tn.Sfl	L 64	*Selulitis *Hipertensi stage II	Alprazolam 1 x 0,5 mg	3 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari.	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Tidak	0	Tidak ada
				Bisakodil 1 x 2tab @ 5 mg	3 hari	Konstipasi: 5-10mg Pengosongan lambung: 10-20mg	Pemakaian lama pada pasien usia lanjut dapat memperparah disfungsi saluran pencernaan.	Tidak	0	Tidak ada
12	715449 Ny.Njn	P 83	*Osteoarthritis *Anemia ringan normositik hipokrom ec penyakit kronis *Hipertensi stg II ec essensial	Na.diklofenak 2 x 50 mg	6 hari	75 s/d 150 mg perhari dalam dosis terbagi.	Potensial menyebabkan pendarahan pada saluran pencernaan, gagal ginjal, tekanan darah tinggi dan gagal jantung.	Tidak	0	Tidak ada
				Amlodipin 1 x 5 mg	6 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada

13	598385 Ny.Tm	P 68	*CHF kelas III *Hipertensi stage II ec essensial *AKI Riffle ec pre-renal	Amlodipin 1 x 5 mg	15 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada
				Bisakodil 1 x 2 tab @ 5 mg	4 hari	Konstipasi: 5-10mg Pengosongan lambung: 10-20mg	Pemakaian lama pada pasien usia lanjut dapat memperparah disfungsi saluran pencernaan.	Tidak	0	Tidak ada
14	007025 Ny.Mnh	P 70	Hipertensi urgensi	Amlodipin 1 x 10 mg	6 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada
15	712056 Tn.Ynr	L 75	Hipertensi urgensi	Amlodipin 1 x 5 mg	3 hari	Dosis awal : 5 mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada
				Alprazolam 1 x 0,5 mg	3 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Tidak	0	Tidak ada

16	711506 Tn.Kmsn	L 70	*Hipoglikemia *DM tipe 2 + neuropati diabetes *Hipertensi stage II *TB paru pengobatan ke-I.	Amitriptilin 1 x 12,5 mg	11 hari	Depresi : Awal 50-75 mg dlm dosis terbagi / tunggal pada malam hari Untuk geriatri 25 mg/hari.	Karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, amitriptilin jarang digunakan sbg antidepresan pada pasien geriatri.	Tidak	0	Tidak ada
				Amlodipin 1 x 10mg	11 hari	Dosis awal 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.				
17	700033 Ny.Nrm	P 80	*Sepsis ec gangren pedis sinistra *DM tipe 2 tidak terkontrol normoweight *Hipertensi stage II ec essensial	Amitriptilin 1 x 12,5 mg	7 hari	Depresi : Awal 50-75 mg dlm dosis terbagi/tunggal pada malam hari Untuk geriatri 25 mg/hari.	Karena efek antikolinergik dan efek sedasinya yang kuat, amitriptilin jarang digunakan sbg antidepresan pada pasien geriatri.	Tidak	0	Tidak Ada
						Nyeri : Awal 10-25 mg dapat ditingkatkan secara gradual sampai 75 mg.				
18	359313 Ny.Hlm	P 71	*DM tipe II tidak terkontrol *Hipertensi stage II	Amlodipin 1 x 10 mg	20 hari	Dosis awal 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada

19	714234 Ny.Nrt	P 71	*Sirosis hati std decompensata *Komplikasi pre-koma hepaticum	Bisakodil 1 x 2tab @ 5 mg	2 hari	Konstipasi: 5-10mg Pengosongan lambung: 10-20 mg	Pemakaian lama pada pasien usia lanjut dapat memperparah disfungsi saluran pencernaan.	Tidak	0	Tidak ada
20	713847 Tn.Arm	L 64	*Hipertensi urgensi * <i>Syndrome</i> <i>dyspepsia like ulcers</i>	Alprazolam 1 x 0,5 mg	4 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Tidak	0	Tidak ada
21	079417 Tn.Jsl	L 75	*CKD stage V ec obstruksi ec Ca- Prostat + Ca buli- buli *Asidosis metabolik *Hipertensi urgensi *Hematuri mikroskopis ec Ca buli-buli	Amlodipin 1 x 10 mg	12 hari	Dosis awal : 5 mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada
22	712757 Ny.Nml	P 60	*Penurunan kesadaran ec stroke haemorrhagik *Hipoglikemia ec low intake *Hipertensi stage II ec essensial *DM tipe II tidak terkontrol	Amlodipin 1 x 5 mg	5 hari	Dosis awal 5 mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada

23	714038 Ny.Slm	P 70	Hipertensi stage II	Alprazolam 1 x 0,5 mg	5 hari	Untuk pasien usia tua, dosis yang disarankan 0,25 mg 2-3 kali sehari	Karena terjadi peningkatan sensitivitas benzodiazepin terhadap pasien usia lanjut, dengan pemberian dosis kecil sudah efektif dan aman. Total dosis sehari jangan melewati dosis maksimum yang dianjurkan.	Tidak	0	Tidak ada
24	008881 Ny.Jnw	P 79	*Hipertensi stage I *TB paru	Amlodipin 1 x 5 mg	5 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada
25	486804 Tn Hsb	L 72	*ALO *CKD stage IV PNL dg asidosis metabolik *Hiponatremia ec low intake	Amlodipin 1 x 10 mg	10 hari	Dosis awal : 5mg 1 kali sehari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg 1 kali sehari.	Potensial menyebabkan hipotensi dan konstipasi.	Tidak	0	Tidak ada

Lampiran 9. Tabel 10. Data Skor Naranjo

No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Tahu	Pasien				
					4	6	8	9	10
1	Apakah ada laporan meyakinkan terdahulu tentang reaksi?	+1	0	0	Y	Y	Y	Y	Y
2	Apakah kejadian merugikan timbul setelah obat yang dicurigai dikonsumsi/ diberikan?	+2	-1	0	Y	Y	Y	Y	Y
3	Apakah reaksi merugikan membaik apabila obat dihentikan atau suatu antagonis tertentu dikonsumsi atau diberikan?	+1	0	0	TT	TT	TT	TT	TT
4	Apakah reaksi merugikan timbul kembali apabila obat diberikan kembali?	+2	-1	0	Y	Y	Y	Y	Y
5	Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ?	-1	+2	0	Y	Y	T	Y	T
6	Apakah reaksi timbul kembali apabila suatu placebo diberikan?	-1	+1	0	TT	TT	TT	TT	TT
7	Apakah obat dideteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi toksis?	+1	0	0	TT	TT	TT	TT	TT
8	Apakah reaksi lebih parah apabila dosis ditingkatkan atau kurang parah apabila dosis dikurangi?	+1	0	0	TT	TT	TT	TT	TT
9	Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip terhadap obat yang sama atau mirip dalam pemaparan terdahulu?	+1	0	0	T	T	T	Y	Y
10	Apakah peristiwa merugikan ditegaskan oleh bukti objektif?	+1	0	0	T	T	T	T	T
Skor total :					3	3	7	5	8

Keterangan :

Y = Ya ; T = Tidak ; TT = Tidak Tahu

Pasien No.4 (FeSO₄); Pasien No.6 (Alprazolam); Pasien No.8 (Amlodipin); Pasien No.9 (Amlodipin); Pasien No.10 (Alprazolam).

Lampiran 10. Tabel 11. Data Penilaian ADR

Pasien	ADR	Onset Time	Keluhan Utama	Daftar Masalah	RPD	RPK	Diagnosa	Pengobatan	Interaksi
4	Diare (Non Beer)	<i>Accelerated</i> (Dipercepat) 6-72 jam setelah paparan	Badan letih dan lesu sejak 2 minggu yll	<ul style="list-style-type: none"> Anemia ringan normositik normokrom ec penyakit kronis. Hiponatremia ec low intake Hiperkalemia ec low intake Bronkopneumonia duplex 	-	-	DK : <ul style="list-style-type: none"> Anemia ringan normositik normokrom ec penyakit kronis. Bronkopneumonia duplex. DA : TB Paru	23/10-2010 s/d 25/10-2010 (3 hari) <ul style="list-style-type: none"> Tablet FeSO4 3 x 200 mg Ceftriaxon 1 x 2 g Ambroxol 3 x CI PCT 3 x 1 k/p NTR 3 x 1 25/10-2010 s/d 4/11-2010 (11 hari) <ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxon 1 x 2 g Ambroxol 3 x CI PCT 3 x 1 k/p NTR 3 x 1 5/11-2010 s/d 2/12-2010 (28 hari) <ul style="list-style-type: none"> Ambroxol 3 x CI PCT 3 x 1 k/p NTR 3 x 1 Rifampicin 1 x 450 mg INH 2 x 300 mg Pyrazinamid 1 x 750 mg Etambutol 1 x 1000 mg B6 2 x 1 	Tidak terjadi interaksi obat-obat.

6	Sesak nafas	<i>Accelerated</i> (Dipercepat) 6-72 jam setelah paparan	Sesak nafas sejak 2 minggu yang lalu.	<ul style="list-style-type: none"> CHF kelas II DM tipe 2 tidak terkontrol. Hipoglikemia ec low intake 	DM	-	<ul style="list-style-type: none"> CHF kelas II DM tipe 2 tidak terkontrol. 	<p>12/10-2010</p> <ul style="list-style-type: none"> Lasix (furosemid) 1 x 1 Amp (10 mg/ml) Captopril 3 x 6,25 mg Dulcolax 1 x 2 tablet Alprazolam 1 x 0,5 mg Stop OAD 24 jam Aspilet 1 x 80 mg <p>13/10-2010 s/d 19/10-2010 (7 hari)</p> <ul style="list-style-type: none"> Lasix (furosemid) 1 x 1 Amp (10 mg/ml) Captopril 3 x 6,25 mg Dulcolax 1 x 2 tablet Alprazolam 1 x 0,5 mg Aspilet 1 x 80 mg 	<p>Bisakodil Vs Furosemid</p> <p>Efek : Bisakodil akan mempotensiasi efek farmakologis dari furosemid</p>
8	Anemia dan trombositopenia (non beer)	<i>Delayed</i> (tertunda) Terjadi setelah 72 jam paparan	Tidak bisa BAK sejak 1 hari yang lalu.	Post cystostomi ec retensi urin.	-	-	Post cystostomi ec retensi urin.	<p>23/9-2010 s/d 25/9-2010 (3 hari)</p> <ul style="list-style-type: none"> * Ceftriaxone 2 x 1 g * Kalnex (As.tranexamat) 3 x 500 mg * Vit K 3 x 1 * Vit C 3 x 1 * Dolsic (tramadol) 2 x 1 g <p>25/9-2010 s/d 2/10-2010 (9 hari)</p> <ul style="list-style-type: none"> * Ceftriaxone 2 x 1 g * Kalnex (As.tranexamat) 3 x 500 mg * Vit K 3 x 1 * Vit C 3 x 1 * Dolsic (tramadol) 2 x 1 g * Amlodipin 1 x 10 mg * Valsatran 1 x 80 mg 	Tidak terjadi interaksi obat-obat.

9	Pendarahan lambung	<i>Immediate</i> (segera) Terjadi setelah beberapa detik sampai 6 jam paparan	Muntah berwarna hitam sejak 2 hari yang lalu	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan kesadaran ec hiponatremia ec low intake ec vomite. • Hematemesis ec gastritis erosive. • AKI Riffle ec pre-renal. • Hipertensi stg II ec essensial. • Anemia nor-nor ec pendarahan akut 	DM 5 tahun yll & Hipertensi 2 tahun	-	DK : <ul style="list-style-type: none"> • DM tipe II terkontrol diet. • Post hematemesis ec susp.gastritis erosive ec NSAID • Hipertensi stg II ec essensial. DD : Hematemesis ec Ulkus Ventrikuler.	<p>20/10-2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transamin (As.tranexamat) 3 x 1 Amp • Vit K 3 x 1 Amp • Ranitidin 2 x 1 Amp • Captopril 2 x 25 mg • Amlodipin 1 x 10 mg • Lansoprazol 1 x 30 mg/inj. • Sukralfat 3 x 15 cc • Antasida 3 x CI <p>21/10-2010 s/d 26/10-2010 (6 hari)</p> Th/ Lanjut <ul style="list-style-type: none"> • Glibenklamid 1 x 2,5 mg • Neurodex 1 x 1 <p>28/10-2010</p> Th/ Lanjut <ul style="list-style-type: none"> • Valsatran 1 x 5 mg Amlodipin + Captopril aff <p>29/10-2010 s/d 4/11-2010</p> Th/ Lanjut <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipin 1 x 5 mg 	Amlodipin Vs Ranitidin Efek : Ranitidin akan meningkatkan bioavailabilitas dari amlodipin
---	--------------------	---	--	---	---	---	--	--	---

10	Sering mengantuk & Sering tidur	<i>Accelerated</i> (Dipercepat) 6-72 jam setelah paparan	Sesak nafas meningkat sejak 6 jam yang lalu	<ul style="list-style-type: none"> CHF AKI Riffle ec pre-renal ec dehidrasi 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> CHF AKI Riffle ec pre-renal ec dehidrasi 	27/9-2010 s/d 29/9-2010 (3 hari) <ul style="list-style-type: none"> Furosemid 1 x 20 mg Valsatran 1 x 40 mg Dulcolax (Bisakodil) 1 x 2 tablet Alprazolam 1 x 0,5 mg NTR 3 x 1 	Bisakodil Vs Furosemid Efek : Bisakodil akan mempotensiasi efek farmakologis dari furosemid.
----	---------------------------------	--	---	---	---	---	---	---	---

